POST'U

FMC-HGE

Association Française
de Formation Continue
en Hépato-Gastro-Entérologie

PARIS
JFHOD
17 au 20 mars
2022

FMC
HGE

POST'U

FMC-HGE

POST'U FMC-HGE

COMITÉ DE RÉDACTION :

Rédacteur en Chef
Patrick FAURE

Membres
Alain ATTAR, Philippe AYGALENQ, Aurore BARON, Robert BENAMOUZIG, David BERNARDINI, Jean Frédéric BLANC, Catherine BREZAULT, Jean Michel DIDELOT, Patrick FAURE, Bertrand HANSLIK, Thierry HELBERT, Christine LEFORT, Gilles MACAIGNE, François MION, Maxime PALAZZO, Patrice PIENKOWSKI, Jean Marie REIMUND, Jean Christophe SAURIN, Christine SILVAIN et Véronique VITTON.

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

© Association Française de Formation Médicale Continue en Hépato-Gastro-Entérologie 2022

Organisme de formation enregistré sous le numéro 11752860075

Droits de reproduction réservés pour tous pays.

ISBN : 978-2-9548304-8-3

FMC HGE

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

Éditorial

Le Post U 2022 est de retour, en chair et en os !

Pour ma dernière année comme administrateur et président de la FMC-HGE, c'est toujours un honneur et un plaisir d'introduire cet ouvrage qui est une référence pour les hépato-gastro-entérologues francophones. Il est l'aboutissement de plusieurs mois de travail, de relecture, de modifications entre les auteurs et les membres du conseil d'administration pour vous permettre d'avoir une version définitive de grande qualité pédagogique et scientifique.

Nous avons cette année renoué avec une édition papier, pour marquer notre envie de nous retrouver après deux années de pandémie à COVID-19. L'autre raison de cette édition papier est l'engagement de notre organisme de FMC dans une certification Qualiopi afin d'améliorer la qualité de notre formation et maintenir notre statut d'association de formation professionnelle.

Cet ouvrage sera également disponible en ligne en version numérique sur notre site internet. Les textes seront accompagnés d'une présentation orale et d'un diaporama que vous pourrez consulter lors du congrès puis en replay sur notre site : www.fmcgastro.org. et le site des JFHOD.

Le programme de la FMC innove puisque nous vous proposons cette année une session supplémentaire et pérenne consacrée au pancréas. Vous pourrez lire et assister à une session complète sur la pancréatite chronique.

La nouvelle organisation des JFHOD vous permettra également de participer à 3 ateliers au lieu de 2 habituellement.

Comme chaque année, vous trouverez des QCU en pré et post test se rapportant aux textes. Les réponses et les commentaires des QCU rapportés au texte sont disponibles sur notre site. Si vous voulez tester vos connaissances vous pouvez également répondre aux QCU sur notre site avec un programme d'évaluation personnalisé au long cours.

Certains de nos ateliers s'intègrent dans le programme de DPC en coordination avec le CEFA-HGE lors des JFHOD mais pourront également être déclinés en format non présentiel pour ceux qui n'auront pas pu valider leur DPC lors du congrès.

Je remercie l'ensemble des auteurs, les membres du conseil d'administration et notre secrétaire pour leur implication dans la réalisation de cet ouvrage.

Je voudrais également vous remercier pour votre participation aux JFHOD qui est notre récompense annuelle. Votre inscription au congrès est un soutien financier indispensable, mais surtout une marque de confiance qui nous encourage à produire cette formation médicale continue indépendante et à disposition de tous.

Bonne lecture, excellentes JFHOD 2022 !

PATRICK FAURE
Président de la FMC-HGE

Programme 2022 du 17 au 20 mars

JEUDI **17 MARS** 2022

SESSION MICI

Modérateurs : **Alain ATTAR, Patrick FAURE et Jean Marie REIMUND**

Heure	Durée	Titre	Orateur
8h30	15+6	**Place de l'échographie dans la surveillance des MICI** ▪ Connaître les conditions techniques de réalisation de l'examen ▪ Connaître la sémiologie échographique de l'atteinte intestinale ▪ Connaître les indications et les limites de l'échographie dans la surveillance ▪ Connaître les indications et les limites de l'échographie dans l'évaluation de la réponse au traitement	***Philippe AYGALENQ*** *(Grasse)*
8h51	15+6	**Prise en charge de la maladie de Crohn iléale localisée : chirurgie ou traitement médical ?** ▪ Connaître la définition et l'histoire naturelle d'une maladie iléale localisée ▪ Connaître les indications et les résultats du traitement médical ▪ Connaître les indications de la chirurgie et le risque de récidive post opératoire ▪ Savoir évaluer le rapport bénéfice/risque d'une chirurgie comparée au traitement médical	***Stéphane NAHON*** *(Montfermeil)*
9h12	15+6	**Quel traitement proposer après échec d'une première ligne de biothérapie dans la rectocolite hémorragique ?** ▪ Connaître les traitements médicamenteux disponibles en seconde ligne et leurs résultats ▪ Connaître les stratégies thérapeutiques à privilégier en fonction du patient et de sa première ligne thérapeutique ▪ Connaître les données disponibles sur les associations médicamenteuses	***Stéphane NANCEY*** *(Lyon)*
9h33	15+6	**Quand et comment définir un échec primaire et/ ou secondaire d'une biothérapie ?** ▪ Savoir définir un échec primaire ▪ Savoir définir un échec secondaire ▪ Connaître l'intérêt des dosages pharmacologiques et de la recherche d'anticorps des biothérapies ▪ Connaître les modalités et la place de l'optimisation thérapeutique	***Florian POULLENOT*** *(Bordeaux)*
9h54	15+6	**Comment traiter une poussée compliquée inaugurale de maladie de Crohn luminale ?** ▪ Savoir définir une poussée compliquée inaugurale ▪ Connaître les traitements médicaux et la stratégie thérapeutique ▪ Savoir évaluer l'efficacité du traitement médical ▪ Connaître les indications chirurgicales	***Anthony BUISSON*** *(Clermont-Ferrand)*

SESSION GASTRO ENTÉROLOGIE

Modérateurs : **François MION, Jean Christophe SAURIN et Gilles MACAIGNE**

Heure	Durée	Titre	Orateur
14h40	15+6	**Carence isolée en vitamine B12 (en dehors du Biermer)** ▪ Connaître la physiologie de l'absorption de la vitamine B12 ▪ Savoir identifier une «vraie» carence en vitamine B12 ▪ Connaître les causes digestives des carences en vitamine B12 ▪ Connaître les explorations complémentaires à réaliser ▪ Connaître les modalités de la supplémentation en vitamine B12	***Guillaume CADIOT*** *(Reims)*
15h01	15+6	***Helicobacter Pylori* : diagnostic, indications et modalités d'éradication** ▪ Connaître les données épidémiologiques et bactériologiques récentes ▪ Connaître les situations devant conduire à sa recherche et à son éradication ▪ Connaître les méthodes diagnostiques ▪ Connaître les méthodes thérapeutiques	***Frédéric HELUWAERT*** *(Annecy)*
15H 22	15+6	**Les polypes gastriques : diagnostic et prise en charge** ▪ Ne pas parler des TNE ▪ Connaître l'histologie des polypes gastriques et de la muqueuse environnante ▪ Connaître leurs facteurs de risque ▪ Connaître leur sémiologie endoscopique ▪ Connaître leurs risques évolutifs ▪ Connaître les indications de traitement et de surveillance	***Élodie CESBRON-MÉTIVIER*** *(Angers)*
15h43	15+6	**La pullulation microbienne intestinale (SIBO) : mythe ou réalité ?** ▪ Connaître l'épidémiologie du SIBO ▪ Connaître les facteurs de risques et les symptomes évocateurs ▪ Connaître les modalités du diagnostic ▪ Connaître les modalités du traitement et de la surveillance	***François MION*** *(Lyon)*
16h04	15+6	**Les atrophies villositaires duodénales non cœliaques de l'adulte** ▪ Connaître les causes d'atrophie villositaire non liées à une intolérance au gluten ▪ Connaître les modalités de réalisation des biopsies digestives ▪ Connaître le bilan complémentaire à réaliser ▪ Connaître l'évolution et les risques évolutifs en fonction de la cause ▪ Connaître les traitements en fonction de la cause	***Georgia MALAMUT*** *(Paris)*

4 ATELIERS

Heure	Durée	Titre	Orateur	Salle
16H45	1h15	**Quelles lésions coliques réséquer endoscopiquement dans les MICI ?** ▪ Connaître les conditions de réalisation de la coloscopie ▪ Connaître la sémiologie et la classification des lésions endoscopiques ▪ Savoir identifier les lésions à réséquer ▪ Connaître les protocoles de biopsies coliques en présence de lésions à réséquer	***Xavier TRETON*** *(Clichy)* ***Édouard CHABRUN*** *(Angers)* ***Alain ATTAR*** *(Paris)*	252 AB
16H45	1h15	**La douleur dans la pancréatite chronique : traitement médicamenteux, endoscopique ou chirurgical ?** ▪ Savoir analyser les différents types de douleur dans la pancréatite chronique ▪ Connaître les modalités et indications du traitement médicamenteux ▪ Connaître les options endoscopiques et leurs indications ▪ Connaître les options chirurgicales et leurs indications	***Frédérique MAIRE*** *(Clichy)* ***Maxime PALAZZO*** *(Marseille)*	242 AB
16H45	1h15	**Thérapies non conventionnelles et cancer digestif : que dire au malade ?** ▪ L'alimentation et le jeûne ▪ Le cannabis ▪ La phytothérapie ▪ Comment éviter les dérives «sectaires» ?	***Stéphanie TRÄGER*** *(Puteaux)* ***Robert BENAMOUZIG*** *(Bobigny)*	241
16H45	1h15	**Gestion péri-opératoire en endoscopie digestive** ▪ Connaître les indications d'un bilan biologique péri-opératoire ▪ Connaître la gestion péri-opératoire de l'alimentation ▪ Connaître les situations justifiant de moduler la nature et les délais de préparation colique ▪ Connaître la gestion péri-opératoire des pace maker et dispositifs implantables	***Christian BOUSTIERE*** *(Marseille)* ***Christine LEFORT*** *(Lyon)*	SALLE MAILLOT

VENDREDI **18 MARS** 2022

SESSION SYNTHÈSE DES NOUVELLES RECOMMANDATIONS

Modérateurs : **Patrice PIENKOWSKI, Philippe AYGALENQ et Patrick FAURE**

Heure	Durée	Titre	Orateur
8h30	15+6	**Prévention du risque de thrombose au cours des MICI**	***Mathurin FUMERY*** *(Amiens)*
8h51	15+6	**Recommandations pour le suivi après polypectomie (Recommandations SFED 2021)**	***Michel ROBASZKIEWICZ*** *(Brest)*
9h12	15+6	**Prise en charge des patients présentant un risque accru de cancer du pancréas familial (Recommandations et mises à jour du consortium international de dépistage du cancer du pancréas en 2020)**	***Vinciane REBOURS*** *(Clichy)*
9h33	15+6	**Recommandations sur la prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII)**	***Jean Marc SABATE*** *(Bobigny)*
9h54	15+6	**Gestion des antiagrégants et anticoagulants en endoscopie (recommandations BSG/ESGE 2021)**	***Olivier GRONIER*** *(Strasbourg)*

SESSION HÉPATOLOGIE

Modérateurs : **Aurore BARON, Bertrand HANSLIK et Christine SILVAIN**

Heure	Durée	Titre	Orateur
14h40	15 + 6	**Pathologies cardio-pulmonaires liées à la cirrhose : diagnostic, pronostic et traitement** ▪ Savoir diagnostiquer et traiter la cardiomyopathie du patient cirrhotique ▪ Savoir diagnostiquer et traiter une hypertension porto-pulmonaire liée à la cirrhose ▪ Savoir diagnostiquer un syndrome hépato-pulmonaire, identifier ses critères de gravité et connaître les options thérapeutiques ▪ Connaître les indications de transplantation hépatique	***Olivier ROUX*** *(Clichy)*
15h01	15 + 6	**Hépatite alcoolique : quelle prise en charge ?** ▪ Identifier les signes cliniques et biologiques d'une hépatite alcoolique aiguë ▪ Connaître les scores pronostiques ▪ Connaître les indications de la biopsie hépatique ▪ Connaître les traitements et les critères de réponse ▪ Connaître les indications de la transplantation hépatique	***Éric NGUYEN-KHAC*** *(Amiens)*
15h22	15 + 6	**Radiologie interventionnelle dans le carcinome hépatocellulaire** ▪ Connaître les traitements à visée curative de radiologie interventionnelle, leurs indications, contre indications et complications ▪ Connaître les traitements palliatifs de radiologie interventionnelle, leurs indications, contre indications et complications ▪ Savoir évaluer l'efficacité des traitements de radiologie interventionnelle	***Agnès RODE*** *(Lyon)*
15h43	15 + 6	**Maladies kystiques hépatiques non infectieuses** ▪ Connaître les manifestations cliniques et biologiques des maladies kystiques du foie ▪ Connaître leurs critères diagnostiques ▪ Connaître le bilan à effectuer selon le diagnostic ▪ Connaître leurs complications et leur prise en charge	***Vincent DI MARTINO*** *(Besançon)*
16h04	15 + 6	**Anticoagulation et hypertension portale** ▪ Connaître les indications des anticoagulants dans les hypertensions portales cirrhotiques et non cirrhotiques ▪ Connaître les risques de l'anticoagulation chez le patient cirrhotique ▪ Savoir prescrire un anticoagulant et surveiller le traitement chez un patient cirrhotique ▪ Savoir prescrire un anticoagulant et surveiller le traitement chez un patient atteint d'hypertension portale non cirrhotique	***Jean Baptiste NOUSBAUM*** *(Brest)*

SESSION COLO-PROCTOLOGIE

Modérateurs : **Véronique VITTON, Jean Michel DIDELOT, Gilles MACAIGNE**

Heure	Durée	Titre	Orateur
16h45	15 + 6	**Constipation et traitements laxatifs : l'EBM face aux idées reçues** ▪ Savoir différencier les différents types de constipation ▪ Connaître les règles hygiéno diététiques validées ▪ Connaître les différentes classes de laxatifs et leurs mécanisme d'action ▪ Savoir combattre les idées reçues sur l'utilisation des laxatifs ▪ Savoir utiliser les laxatifs en fonction des différents types de constipation	***Benoit COFFIN*** *(Colombes)*
17h06	15 + 6	**Rectite post-radique : prévention et traitement** ▪ Connaître les facteurs de risque et les moyens de prévention ▪ Savoir faire le diagnostic de rectite post radique ▪ Connaître les indications du traitement ▪ Connaître les traitements non endoscopiques et leurs complications ▪ Connaître les modalités pratiques, les résultats attendus et les complications du traitement endoscopique	***Ghislain STAUTMONT*** *(Toulouse)*

17h27	15 + 6	**Incontinence anale : que proposer aux patients ?** ▪ Connaître les mécanismes de l'incontinence anale ▪ Connaître les causes ▪ Connaître les explorations utiles au diagnostic et leurs indications ▪ Connaître les traitements et leurs indications	***Véronique VITTON*** *(Marseille)*
17h48	15 + 6	**Lésions anales liées aux HPV : des condylomes aux néoplasies intra épithéliales (hors carcinome)** ▪ Connaître l'épidémiologie des lésions anales liées aux HPV ▪ Connaître les différentes lésions anales liées aux HPV ▪ Connaître les facteurs de risque de dégénérescence des lésions anales liées aux HPV ▪ Connaître le bilan initial à réaliser devant des lésions anales liées aux HPV ▪ Connaître le traitement des différentes lésions anales liées aux HPV et les principes de suivi	***Laurent ABRAMOWITZ*** *(Paris)*
18h09	15 + 6	**Neuropathie pudendale et syndromes apparentés. Connaître pour soulager** ▪ Connaître les facteurs étiologiques de la neuropathie pudendale ▪ Savoir diagnostiquer une neuropathie pudendale ▪ Connaître les diagnostics différentiels ▪ Connaître la place des examens complémentaires ▪ Connaître les principes du traitement	***François PIGOT*** *(Talence)*

SAMEDI **19 MARS** 2022

SESSION PANCRÉATOLOGIE - La pancréatite chronique dans tous ses états

Modérateurs : **Maxime PALAZZO, Thierry HELBERT et Christine LEFORT**

Heure	Durée	Titre	Orateur
8h30	15 + 6	**Pancréatite chronique : définition, causes, histoire naturelle et complications** ▪ Connaître la définition de la pancréatite chronique ▪ Connaître les critères nécessaires pour le diagnostic de pancréatite chronique ▪ Connaître les causes environnementales et génétiques des pancréatites chroniques ▪ Connaître l'histoire naturelle de la pancréatite chronique et de ses complications	***Philippe GRANDVAL*** *(Marseille)*
8h51	15 + 6	**Pancréatite chronique et cancer : dépistage et diagnostic précoce** ▪ Connaître l'incidence du cancer du pancréas dans le contexte de pancréatite chronique ▪ Connaître les niveaux de risque de cancer du pancréas en fonction de la cause de pancréatite chronique ▪ Connaître les éléments cliniques et paracliniques devant faire rechercher un cancer du pancréas ▪ Connaître les modalités de dépistage et son rythme en fonction de la cause et du stade évolutif	***Louis BUSCAIL*** *(Toulouse)*
9h12	10	**ALLOCUTION PRESIDENTIELLE**	***Patrick FAURE***
9h22	15 + 6	**Insuffisance pancréatique exocrine : diagnostic et prise en charge** ▪ Connaître le tableau clinique évocateur ▪ Connaître les méthodes diagnostiques ▪ Connaître les autres causes en dehors de la pancréatite chronique ▪ Connaître les conséquences métaboliques ▪ Savoir la traiter	***Makougang Ginette FOTSING*** *(Lausanne)*
9h43	15 + 6	**Prise en charge endoscopique des complications locales de la pancréatite chronique** ▪ Connaître les modalités et les indications de la prise en charge endoscopique d'une sténose biliaire ▪ Connaître les modalités et les indications de la prise en charge endoscopique d'une sténose pancréatique ▪ Connaître les modalités et les indications de la prise en charge endoscopique des pseudokystes	***Sarah LEBLANC*** *(Lyon)*

8 ATELIERS

Heure	Durée	Titre	Orateur	Salle
14h40	1h15	**Quelles lésions coliques réséquer endoscopiquement dans les MICI ?** ▪ Connaître les conditions de réalisation de la coloscopie ▪ Connaître la sémiologie et la classification des lésions endoscopiques ▪ Savoir identifier les lésions à réséquer ▪ Connaître les protocoles de biopsies coliques en présence de lésions à réséquer	***Xavier TRETON*** *(Clichy)* ***Édouard CHABRUN*** *(Angers)* ***Alain ATTAR*** *(Paris)*	252 AB
14h40	1h15	**Antibiothérapies en pathologie digestive : iléo-colites infectieuses, diverticulites et appendicite** ▪ Connaître les antibiothérapies en cas d'iléo-colites infectieuses en fonction de leur cause ▪ Connaître les antibiothérapies en cas de diverticulite ▪ Connaître les antibiothérapies en cas d'appendicite	***Nicolas BENECH*** *(Paris)* ***Jean Christophe SAURIN*** *(Lyon)*	SALLE MAILLOT
14h40	1h15	**Virus de l'hépatite B en situations particulières : grossesse, immunosupression, PMA et vie professionnelle** ▪ Savoir prévenir la transmission materno fœtale du virus B ▪ Connaître les modalités thérapeutiques du VHB chez la femme en âge de procréer et lors d'une grossesse ▪ Connaître le risque de réactivation virale B sous immunosuppresseurs et ses modalités de prise en charge (traitement et surveillance) ▪ Connaître les recommandations en cas de procréation médicalement assistée ▪ Connaître les professions à risque de transmission virale B, la réglementation et les indications de traitements ainsi que la surveillance	***Isabelle ROSA*** *(Créteil)* ***Bertrand HANSLIK*** *(Montpellier)*	242 AB
14h40	1h15	**Dermatologie proctologique non néoplasique : quelles recettes en pratique ?** ▪ Savoir reconnaître les principales maladies dermatologiques péri-anales ▪ Connaître les lésions infectieuses et leurs traitements ▪ Savoir utiliser la corticothérapie locale sur l'anus (indications et contre indications)	***Johan CHANAL*** *(Paris)* ***Jean-Michel DIDELOT*** *(Montpellier)*	AMPHI BLEU
14h40	1h15	**La douleur dans la pancréatite chronique : traitement médicamenteux, endoscopique ou chirurgical ?** ▪ Savoir analyser les différents types de douleur dans la pancréatite chronique ▪ Connaître les modalités et indications du traitement médicamenteux ▪ Connaître les options endoscopiques et leurs indications ▪ Connaître les options chirurgicales et leurs indications	***Frédérique MAIRE*** *(Clichy)* ***Maxime PALAZZO*** *(Marseille)*	243
14h40	1h15	**Thérapies non conventionnelles et cancer digestif : que dire au malade ?** ▪ L'alimentation et le jeûne ▪ Le cannabis ▪ La phytothérapie ▪ Comment éviter les dérives «sectaires» ?	***Stéphanie TRÄGER*** *(Puteaux)* ***Robert BENAMOUZIG*** *(Bobigny)*	253
14h40	1h15	**Gestion des effets secondaires des traitements anti-cancéreux : ce que doit savoir tout hépato gastro entérologue** ▪ Savoir identifier les situations d'urgence ▪ Savoir prévenir et gérer les complications hématologiques ▪ Savoir prévenir et gérer les complications digestives ▪ Savoir gérer les perturbations des tests biologiques hépatiques	***Jérôme DESRAME*** *(Lyon)* ***Catherine BREZAULT*** *(Paris)*	241
14h40	1h15	**Gestion péri-opératoire en endoscopie digestive** ▪ Connaître les indications d'un bilan biologique péri-opératoire ▪ Connaître la gestion péri-opératoire de l'alimentation ▪ Connaître les situations justifiant de moduler la nature et les délais de préparation colique ▪ Connaître la gestion péri-opératoire des pace maker et dispositifs implantables	***Christian BOUSTIERE*** *(Marseille)* ***Christine LEFORT*** *(Lyon)*	251

SESSION CANCÉROLOGIE

Modérateurs : **Jean Frédéric BLANC, Catherine BREZAULT et Robert BENAMOUZIG**

Heure	Durée	Titre	Orateur
16h15	15 + 6	**Prise en charge de la carcinose péritonéale d'origine colique** ▪ Savoir diagnostiquer la carcinose péritonéale d'origine colique ▪ Connaître la place de la chirurgie de la lésion primitive colique en cas de carcinose synchrone ▪ Connaître les indications et résultats de la chirurgie de la carcinose péritonéale d'origine colique ▪ Connaître la place des chimiothérapies intra-péritonéales ▪ Connaître les traitements symptomatiques, leurs indications et leurs résultats	***Diane GOÉRÉ*** *(Paris)*
16h36	15 + 6	**Traitement systémique du carcinome hépatocellulaire (CHC)** ▪ Connaître les indications et les contre-indications du traitement systémique du carcinome hépatocellulaire ▪ Connaître les différents traitements systémiques : molécules et séquences thérapeutiques ▪ Connaître le bilan pré-thérapeutique selon le traitement envisagé ▪ Connaître les modalités de suivi du traitement : gestion des effets indésirables, évaluation de la réponse tumorale	***Thomas DECAENS*** *(Grenoble)*
16h57	15 + 6	**Immunothérapie dans les cancers colo-rectaux avec instabilité des microsatellites (MSI+)** ▪ Connaître les indications et les modalités de recherche d'une instabilité des microsatellites (MSI) dans les cancers digestifs ▪ Connaître les résultats de l'immunothérapie dans les cancers digestifs MSI+ ▪ Connaître les indications validées ▪ Connaître les facteurs prédictifs de réponse ▪ Connaître les effets secondaires de l'immunothérapie et leur prise en charge	***Thierry ANDRE*** *(Paris)*
17h18	15 + 6	**Consultation d'oncogénétique digestive : Quand y penser ? Quelle utilité en pratique ?** ▪ Connaître le cadre légal et l'organisation du réseau de consultation d'oncogénétique ▪ Connaître les indications «digestives» d'une consultation d'oncogénétique ▪ Connaître les différentes étapes d'une consultation d'oncogénétique ▪ Connaître les principes de l'analyse moléculaire ▪ Connaître le principe du plan personnalisé de surveillance du patient et des apparentés	***Chrystelle COLAS*** *(Paris)*
17h39	15 + 6	**Conservation du rectum après traitement néoadjuvant du cancer rectal** ▪ Connaître les indications et les modalités des traitements néoadjuvants du cancer du rectum non métastatique ▪ Savoir évaluer l'efficacité thérapeutique et définir la réponse complète ▪ Connaître les indications de la conservation du rectum ▪ Connaître les modalités de surveillance après conservation du rectum	***Quentin DENOST*** *(Pessac)*

DIMANCHE **20 MARS** 2022

SESSION ENDOSCOPIE

Modérateurs : Christine LEFORT, Maxime PALAZZO, DAVID BERNARDINI et Jean Christophe SAURIN

Heure	Durée	Titre	Orateur
8h30	15 + 6	**Endoscopie biliopancréatique et anatomie modifiée post chirurgicale** ▪ Connaître les principales modifications anatomiques ▪ Connaître les techniques d'abord endoscopique ▪ Connaître le matériel nécessaire ▪ Connaître les performances, les difficultés et les complications de ces techniques	***Stéphane KOCH*** *(Besançon)*
8h51	15 + 6	**Traitements endoscopiques palliatifs des sténoses tumorales du tube digestif** ▪ Connaître les indications et contre indications du traitement prothétique en fonction de la situation anatomique ▪ Connaître les résultats à court et long terme du traitement prothétique ▪ Connaître les alternatives thérapeutiques endoscopiques du traitement prothétique ▪ Connaître la place de la chirurgie en situation palliative	***Adrien SPORTES*** *(Saint-Laurent-du-Var)*

9h12	**VIDEO SESSION**		
9h12	**6+4**	**Polype colorectal « difficile » : que faire et ne pas faire avant d'adresser à un endoscopiste « expert » ?** ▪ Connaître les polypes pour lesquels le recours à un endoscopiste « expert » peut être nécessaire ▪ Connaître les gestes à éviter ▪ Savoir faire une iconographie de qualité	***Frédéric MONZY*** *(Albi)*
9h22	**6+4**	**Mucosectomie en immersion** ▪ Connaître le principe et la technique ▪ Connaître les indications ▪ Connaître les résultats et les risques de complications	***Jérémie JACQUES*** *(Limoges)*
9h32	**15 + 6**	**Prise en charge des lésions colorectales transformées** ▪ Connaître les critères endoscopiques de transformation maligne ▪ Savoir différencier endoscopiquement cancer superficiel et profond ▪ Savoir choisir la technique de résection en fonction de la caractérisation ▪ Connaître les critères anatomopathologiques définissant une résection endoscopique curative ▪ Connaître la surveillance après traitement endoscopique	***Mathieu PIOCHE*** *(Lyon)*
9h53	**15 + 6**	**Prise en charge endoscopique des complications de la chirurgie bariatrique** ▪ Connaître les types de chirurgie bariatrique et leurs complications ▪ Connaître les indications du traitement endoscopique ▪ Connaître les différentes techniques endoscopiques ▪ Connaître les stratégies de prise en charge et leurs résultats	***Julien BRANCHE*** *(Lille)*

4 ATELIERS

Heure	Durée	Titre	Orateur	Salle
12h45	**1h15**	**Antibiothérapies en pathologie digestive : iléo-colites infectieuses, diverticulites et appendicite** ▪ Connaître les antibiothérapies en cas d'iléo-colites infectieuses en fonction de leur cause ▪ Connaître les antibiothérapies en cas de diverticulite ▪ Connaître les antibiothérapies en cas d'appendicite	***Nicolas BENECH*** *(Paris)* ***Jean-Christophe SAURIN*** *(Lyon)*	SALLE MAILLOT
12h45	**1h15**	**Virus de l'hépatite B en situations particulières : grossesse, immunosupression, PMA et vie professionnelle** ▪ Savoir prévenir la transmission materno fœtale du virus B ▪ Connaître les modalités thérapeutiques du VHB chez la femme en âge de procréer et lors d'une grossesse ▪ Connaître le risque de réactivation virale B sous immunosuppresseurs et ses modalités de prise en charge (traitement et surveillance) ▪ Connaître les recommandations en cas de procréation médicalement assistée ▪ Connaître les professions à risque de transmission virale B, la réglementation et les indications de traitements ainsi que la surveillance	***Isabelle ROSA*** *(Créteil)* ***Bertrand HANSLIK*** *(Montpellier)*	242 AB
12h45	**1h15**	**Dermatologie proctologique non néoplasique : quelles recettes en pratique ?** ▪ Savoir reconnaître les principales maladies dermatologiques péri-anales ▪ Connaître les lésions infectieuses et leurs traitements ▪ Savoir utiliser la corticothérapie locale sur l'anus (indications et contre indications)	***Johan CHANAL*** *(Paris)* ***Jean-Michel DIDELOT*** *(Montpellier)*	AMPHI BLEU
12h45	**1h15**	**Gestion des effets secondaires des traitements anti-cancéreux : ce que doit savoir tout hépato gastro entérologue** ▪ Savoir identifier les situations d'urgence ▪ Savoir prévenir et gérer les complications hématologiques ▪ Savoir prévenir et gérer les complications digestives ▪ Savoir gérer les perturbations des tests biologiques hépatiques	***Jérôme DESRAME*** *(Lyon)* ***Catherine BREZAULT*** *(Paris)*	252 AB

Sommaire

Éditorial 5

Programme 2022 6

SESSION **MICI**

Questions à choix unique 21

Place de l'échographie dans la surveillance des MICI 27
Philippe AYGALENQ (Grasse)

Prise en charge de la maladie de Crohn iléale localisée : chirurgie ou traitement médical ? 37
Stéphane NAHON (Montfermeil)

Quel traitement proposer après échec d'une première ligne de biothérapie dans la rectocolite hémorragique ? 45
Stéphane NANCEY (Lyon)

Quand et comment définir un échec primaire et/ ou secondaire d'une biothérapie ? 57
Florian POULLENOT (Bordeaux)

Comment traiter une poussée compliquée inaugurale de maladie de Crohn luminale 67
Anthony BUISSON (Clermont-Ferrand)

SESSION **GASTRO-ENTÉROLOGIE**

Questions à choix unique 75

Carence isolée en vitamine B12 (en dehors de la maladie de Biermer) 79
Guillaume CADIOT (Reims)

***Helicobacter Pylori* : diagnostic, indications et modalités d'éradication** 85
Frédéric HELUWAERT (Annecy)

Les polypes gastriques : diagnostic et prise en charge 95
Élodie CESBRON-MÉTIVIER (Angers)

La pullulation microbienne intestinale (SIBO) : mythe ou réalité ? 103
François MION (Lyon)

Les atrophies villositaires duodénales non cœliaques de l'adulte 111
Georgia MALAMUT (Paris)

SESSION **SYNTHÈSE DES NOUVELLES RECOMMANDATIONS**

Questions à choix unique **121**

Prévention du risque de thrombose au cours des MICI 127
Mathurin FUMERY (Amiens)

Recommandations pour le suivi après polypectomie (Recommandations SFED 2021) 135
Michel ROBASZKIEWICZ (Brest)

Prise en charge des patients présentant un risque accru de cancer du pancréas familial (Recommandations et mises à jour du consortium international de dépistage du cancer du pancréas en 2020) 141
Vinciane REBOURS (Clichy)

Recommandations sur la prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII) 147
Jean-Marc SABATE (Bobigny)

Gestion des antiagrégants et anticoagulants en endoscopie (recommandations BSG/ESGE 2021) 165
Olivier GRONIER (Strasbourg)

SESSION **HÉPATOLOGIE**

Questions à choix unique **175**

Pathologies cardio-pulmonaires liées à la cirrhose : diagnostic, pronostic et traitement 181
Olivier ROUX (Clichy)

Hépatite alcoolique : quelle prise en charge ? 189
Éric NGUYEN-KHAC (Amiens)

Radiologie interventionnelle dans le carcinome hépatocellulaire 201
Agnès RODE (Lyon)

Maladies kystiques hépatiques non infectieuses 219
Vincent DI MARTINO (Besançon)

Anticoagulation et hypertension portale 239
Jean-Baptiste NOUSBAUM (Brest)

SESSION **COLO-PROCTOLOGIE**

Questions à choix unique **253**

Constipation et traitements laxatifs : l'EBM face aux idées reçues 257
Benoit COFFIN (Colombes)

Rectite post-radique : prévention et traitement 265
Ghislain STAUMONT (Toulouse)

Incontinence anale : que proposer aux patients ? 275
Véronique VITTON (Marseille)

Lésions anales liées aux HPV : des condylomes aux néoplasies intra épithéliales (hors carcinome) 283
Laurent ABRAMOWITZ (Paris)

Neuropathie pudendale et syndromes apparentés. Connaître pour soulager 289
François PIGOT (Talence)

SESSION **PANCRÉATOLOGIE**

Questions à choix unique **295**

Pancréatite chronique : définition, causes, histoire naturelle et complications 299
Philippe GRANDVAL (Marseille)

Pancréatite chronique et cancer : dépistage et diagnostic précoce 307
Louis BUSCAIL (Toulouse)

Insuffisance pancréatique exocrine : diagnostic et prise en charge 315
Makougang Ginette FOTSING (Lausanne)

Prise en charge endoscopique des complications locales de la pancréatite chronique 325
Sarah LEBLANC (Lyon)

ATELIERS

Quelles lésions coliques réséquer endoscopiquement dans les MICI ? 329
Xavier TRETON (Clichy), Édouard CHABRUN (Angers)

Antibiothérapies en pathologie digestive : iléo-colites infectieuses, diverticulites et appendicite 333
Nicolas BENECH (Paris)

Virus de l'hépatite B en situations particulières : grossesse, immunosupression, PMA et vie professionnelle 341
Isabelle ROSA (Créteil)

Dermatologie proctologique non néoplasique : quelles recettes en pratique ? 345
Johan CHANAL (Paris), Jean-Michel DIDELOT (Montpellier)

La douleur dans la pancréatite chronique : traitement médicamenteux, endoscopique ou chirurgical ? 349
Frédérique MAIRE (Clichy)

Thérapies non conventionnelles et cancer digestif : Que dire au malade ? 361
Stéphanie TRÄGER (Puteaux)

Gestion des effets secondaires des traitements anti-cancéreux : ce que doit savoir tout hépato gastro entérologue 365
Jérôme DESRAME (Lyon)

Gestion péri-opératoire en endoscopie digestive 371
Christian BOUSTIÈRE (Marseille)

SESSION **CANCÉROLOGIE**

Questions à choix unique **375**

Prise en charge de la carcinose péritonéale d'origine colique 379
Diane GOÉRÉ (Paris)

Traitement systémique du carcinome hépatocellulaire (CHC) 389
Thomas DECAENS (Grenoble)

Immunothérapie dans les cancers colo-rectaux avec instabilité des microsatellites (MSI+) 395
Thierry ANDRÉ (Paris)

Consultation d'oncogénétique : Quand y penser ? Quelle utilité en pratique ? 403
Chrystelle COLAS (Paris)

Conservation du rectum après traitement néoadjuvant du cancer rectal 415
Quentin DENOST (Pessac)

SESSION **ENDOSCOPIE**

Questions à choix unique **421**

Endoscopie biliopancréatique et anatomie modifiée post chirurgicale 425
Stéphane KOCH (Besançon)

Traitements endoscopiques palliatifs des sténoses tumorales du tube digestif 431
Adrien SPORTES (Saint-Laurent-du-Var)

Polype colorectal « difficile » : que faire et ne pas faire avant d'adresser à un endoscopiste « expert » ? 439
Frédéric MONZY (Albi)

Mucosectomie en immersion 443
Jérémie JACQUES (Limoges)

Prise en charge des lésions colorectales transformées 445
Mathieu PIOCHE (Lyon)

Prise en charge endoscopique des complications de la chirurgie bariatrique 455
Julien BRANCHE (Lille)

MICI

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS

(Réponses consultables sur le site de la FMC-HGE)

➔ Place de l'échographie dans la surveillance des MICI

Philippe AYGALENQ (Grasse)

Question 1

1 seule réponse exacte

Trouver la réponse exacte :

- ❍ A. La pratique de l'échographie du tube digestif nécessite l'obtention d'un diplôme inter-universitaire d'échographie abdominale
- ❍ B. L'échographie de suivi est d'apprentissage rapide
- ❍ C. L'échographie du tube digestif a une cotation à la CCAM
- ❍ D. L'échographie du tube digestif doit être faite à jeun
- ❍ E. La formation doit intégrer une formation auprès d'un radiologue du fait de la complexité de l'appareil.

Question 2

1 seule réponse exacte

Trouver la réponse exacte :

- ❍ A. La caractérisation en mode doppler est la donnée la mieux corrélée avec l'inflammation intestinale
- ❍ B. L'échographie du tube digestif peut prédire le sous score Mayo endoscopique d'une RCH active avec une sensibilité et spécificité supérieures à 85 %
- ❍ C. L'injection d'un produit de contraste est indispensable lors du bilan initial
- ❍ D. L'échographie de suivi doit être faite par le même opérateur du fait d'une variabilité inter-observateur importante
- ❍ E. La recherche de complications (abcès, fistules) ne peut pas être réalisée par échographie

Question 3

1 seule réponse exacte

Trouver la réponse exacte :

- ❍ A. La réponse échographique doit être évaluée à 6 mois
- ❍ B. Le suivi échographique peut remplacer le suivi par dosage de la calprotectine *fécale*
- ❍ C. La RCH est plus difficile à suivre en échographie que la maladie de Crohn iléocolique droite
- ❍ D. En cas d'efficacité thérapeutique, la réponse échographique est observée dans les 4 premières semaines
- ❍ E. L'échographie portable avec une sonde branchée sur un smartphone permet un suivi rapide des MICI en échographie

➔ Prise en charge de la maladie de Crohn iléale localisée : chirurgie ou traitement médical ?

Stéphane NAHON (Montfermeil)

Question 1

1 seule réponse exacte

Concernant l'évolution de la maladie de Crohn

- ❍ A. En général, le phénotype de la maladie n'évolue pas avec le temps
- ❍ B. Le phénotype le plus fréquent au diagnostic est le phénotype sténosant (B2)
- ❍ C. Le traitement conventionnel permet d'infléchir l'histoire naturelle de la maladie
- ❍ D. Les anti-TNF débutés précocement après le diagnostic pourraient changer l'évolution de la maladie

Question 2

1 seule réponse exacte

Concernant le traitement de la maladie de Crohn iléale de moins de 40 cm avec sténose

- ❍ A. Les sténoses asymptomatiques relèvent d'un traitement chirurgical
- ❍ B. Les sténoses anastomotiques de plus de 10 cm peuvent être traitées par dilatation endoscopique
- ❍ C. Les anti-TNF sont associés à un risque accru d'occlusion
- ❍ D. Le score issu de l'étude CREOLE est utile pour évaluer la probabilité de l'efficacité du traitement par anti TNF

Question 3

1 seule réponse exacte

Concernant le traitement chirurgical en cas de maladie de Crohn iléale non fistulisante et non sténosante

- ❍ A. Il est à considérer dans les formes iléales étendues
- ❍ B. Il est associé à un taux de complications plus important qu'en cas de traitement médical
- ❍ C. Il est associé à une qualité de vie identique à un an en comparaison au traitement par anti-TNF
- ❍ D. Il n'est pas recommandé dans les formes < 40 cm

➔ Quel traitement proposer après échec d'une première ligne de biothérapie dans la rectocolite hémorragique ?

Stéphane NANCEY (Lyon)

Question 1

1 seule réponse exacte

Chez un patient avec une RCH et en arrêt pour intolérance d'un traitement de première ligne par combothérapie infliximab + azathioprine (lésions cutanées psoriasiformes du cuir chevelu invalidantes), parmi les propositions de traitement de seconde ligne suivantes, laquelle est à éviter ?

- ❍ A. L' adalimumab ou le golimumab
- ❍ B. Le vedolizumab
- ❍ C. Le tofacitinib
- ❍ D. L'ustekinumab
- ❍ E. La poursuite de l'azathioprine en monothérapie

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes concernant la gestion des immunosuppresseurs après échec des biothérapies, laquelle est exacte ?

- ❍ A. En cas d'échec immunogène sous infliximab, il n'est pas utile de débuter l'azathioprine en combothérapie avec l'adalimumab
- ❍ B. Le risque d'immunisation sous biothérapie est similaire quelle que soit la biothérapie considérée (anti-TNF, anti-intégrine, anti-interleukine 12/23)
- ❍ C. Le bénéfice d'ajouter l'azathioprine à un anti-TNF en seconde ligne chez un patient ayant en première ligne d'anti-TNF des taux résiduels indétectables et la présence d'anticorps anti-médicament est démontré
- ❍ D. En cas d'immunisation à un anti-TNF en première ligne, le risque d'immunisation au vedolizumab en deuxième ligne est nul
- ❍ E. Une combothérapie associant une thiopurine et le vedolizumab ou l'ustekinumab est démontrée plus efficace qu'une monothérapie par l'ustekinumab ou le vedolizumab

Question 3

1 seule réponse exacte

Concernant l'acceptabilité des patients à un traitement selon son rythme et son mode d'administration, parmi les propositions suivantes, laquelle est vraie ?

- ❍ A. L'injection sous cutanée est la voie d'administration préférée des patients
- ❍ B. La monoprise par voie orale est préférée à la voie sous cutanée toutes les 8 semaines
- ❍ C. La prise d'un médicament par voie orale en 2 prises quotidiennes et l'injection sous cutanée toutes les 2 semaines ont une acceptabilité similaire
- ❍ D. La voie intraveineuse toutes les 8 semaines est mieux acceptée par les patients que la voie sous cutanée toutes les 4 semaines
- ❍ E. La voie orale deux fois par jour est préférée par les patients en comparaison d'une injection sous cutanée toutes les 4 semaines

➔ Quand et comment définir un échec primaire et/ ou secondaire d'une biothérapie ?

Florian POULLENOT (Bordeaux)

Question 1

1 seule réponse exacte

Concernant l'immunogénicité des biothérapies :

- ❍ A. Le védolizumab étant particulièrement immunogène, son utilisation est recommandée en association avec un immunosuppresseur.
- ❍ B. L'ustékinumab étant particulièrement immunogène, son utilisation est recommandée en association avec un immunosuppresseur.
- ❍ C. En cas d'échec immunogène d'un premier anti-TNF, l'utilisation d'un second anti-TNF nécessite une combothérapie.
- ❍ D. La présence d'anticorps anti-médicaments impose un changement de classe thérapeutique.
- ❍ E. Le monitoring des anticorps anti-médicaments est recommandé lors de la phase d'induction des anti-TNF.

Question 2

1 seule réponse exacte

Concernant la définition de l'échec primaire

- ❍ A. La définition de l'échec primaire comprend classiquement des critères biologiques.
- ❍ B. La définition de l'échec primaire comprend classiquement des critères endoscopiques.
- ❍ C. La définition de l'échec primaire comprend classiquement des critères histologiques.
- ❍ D. L'échec primaire d'une biothérapie est défini par l'absence de réponse clinique à la fin d'une phase d'induction.
- ❍ E. L'échec primaire de l'infliximab se juge à la semaine 2.

Question 3

1 seule réponse exacte

Concernant l'optimisation des biothérapies :

- ❍ A. En cas d'échappement au védolizumab, doubler les doses du traitement (600 mg toutes les 8 semaines) est l'optimisation la plus fréquemment réalisée.
- ❍ B. En cas d'échappement à un anti-TNF, une nouvelle induction est une alternative à une optimisation.
- ❍ C. L'ustekinumab peut être optimisé jusqu'à une injection de 90 mg toutes les 2 semaines.
- ❍ D. L'adalimumab est plus efficace avec des schémas d'induction optimisés d'emblée (160 mg aux semaines 1, 2, et 3).
- ❍ E. Optimiser l'adalimumab jusqu'à 80 mg par semaine n'a jamais prouvé son efficacité.

➔ Comment traiter une poussée compliquée inaugurale de maladie de crohn luminale ?

Anthony BUISSON (Clermont-Ferrand)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quel est le meilleur examen pour évaluer une maladie de Crohn sténosante ?

- ❍ A. Iléo-coloscopie
- ❍ B. Échographie abdominale
- ❍ C. TDM
- ❍ D. Entéro-IRM
- ❍ E. Vidéocapsule endoscopique du grêle

Question 2

1 seule réponse exacte

Quel est le meilleur traitement médical d'une maladie de Crohn luminale révélée par une sténose ?

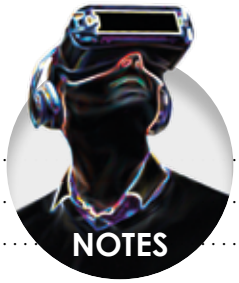
- ❍ A. Dérivés salicylés
- ❍ B. Thiopurines en monothérapie
- ❍ C. Anti-TNF en monothérapie
- ❍ D. Anti-TNF en combothérapie (association avec une thiopurine)
- ❍ E. Autre biothérapie (ustekinumab ou vedolizumab)

Question 3

1 seule réponse exacte

Dans quelle situation clinique, la résection intestinale vous paraît peu pertinente ?

- ❍ A. Maladie de Crohn iléale sténosante avec un score CREOLE à 1
- ❍ B. Maladie de Crohn sténosante avec persistance de symptômes obstructifs malgré 2 lignes d'anti-TNF
- ❍ C. Maladie de Crohn iléale fistulisante compliquée d'un abcès drainé radiologiquement, asymptomatique à 6 mois de traitement par anti-TNF avec persistance de la fistule borgne
- ❍ D. Maladie de Crohn fistulisante (fistule iléo-cœcale) compliquée d'abcès, traité par antibiothérapie seule, avec récidive d'abcès sous anti-TNF
- ❍ E. Patient souhaitant être opéré d'emblée pour une maladie de Crohn iléale sténosante sur 10 cm en raison de sa crainte d'éventuels effets secondaires liés aux biothérapies


NOTES

Place de l'échographie dans la surveillance des MICI

Philippe AYGALENQ

Clinique du palais - 25 avenue Chiris - 06130 GRASSE
gastrograsse@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les conditions techniques de réalisation de l'examen
- Connaître la sémiologie échographique de l'atteinte intestinale
- Connaître les indications et les limites de l'échographie dans la surveillance
- Connaître les indications et les limites de l'échographie dans l'évaluation de la réponse au traitement

LIEN D'INTÉRÊTS

Aucun en lien avec cet article

MOTS-CLÉS

Échographie ; non invasif ; fiable ; réponse transmurale

Introduction

L'échographie digestive s'impose de plus en plus comme un outil accessible et efficace de diagnostic et de suivi des MICI. Cette évolution est liée à une amélioration spectaculaire de la qualité des images et de l'ergonomie des appareils, facilitant l'apprentissage et l'utilisation mais également liée à l'accumulation récente de données de la littérature. Parallèlement, le coût des appareils a diminué d'un facteur 3 en 20 ans autorisant aujourd'hui l'acquisition d'un appareil de qualité aux alentours de 30 000 €. Les publications scientifiques validant l'échographie par rapport aux examens actuels (l'endoscopie, l'I.R.M. ou la calprotectine) sont en nombre croissant. L'échographie a des qualités intrinsèques : disponibilité immédiate, innocuité, faible coût, acceptabilité par le patient, lui permettant de s'intégrer parfaitement dans le concept du « suivi serré ».

Conditions techniques de la réalisation de l'examen

Le premier point fort de l'échographie est qu'aucune préparation n'est recommandée et que sa disponibilité immédiate avec un praticien formé permet un examen en temps réel (« point of care »). Un jeune de 6 h n'est nécessaire que si le praticien désire effectuer une échographie abdominale complète, qui n'est pas systématique. À noter que le jeun diminue les mouvements péristaltiques qui sont une aide au diagnostic des lésions intestinales. Il est possible d'ajouter la prise de 250 à 500 cc de PEG 30 minutes avant l'examen pour améliorer la visualisation du grêle proximal, mais cela diminue l'acceptabilité de l'examen et reste pour l'instant limité à quelques centres experts. Il faut compter 20 à 30 minutes pour un examen initial diagnostic avec cartographie complète du tube digestif, l'examen de surveillance peut-être plus rapide, entre 10 et 15 minutes. L'obésité est une limite classique de cet examen en diminuant l'échogénicité.

La première étape est la formation du praticien qui repose aujourd'hui sur le diplôme universitaire d'échographie abdominale. Cette formation non obligatoire, d'une durée d'un an, ne comprend qu'une faible partie théorique et pratique d'échographie digestive. La création d'une formation en France dédiée à l'échographie digestive serait souhaitable [QS Formation européenne IBUS (1)]. Une étude française est en cours pour évaluer le nombre d'examens permettant de former un gastro-entérologue ; les premiers résultats sont en faveur d'une formation relativement rapide (30 à 40 examens tutorés) pour obtenir une efficacité diagnostique acceptable et une bonne fiabilité dans la surveillance des lésions identifiées.

La 2e étape est l'acquisition d'un appareil. L'échographie digestive nécessite des images de haute définition avec une résolution de l'ordre du millimètre, disponible uniquement à partir d'appareils récents de moyenne gamme. L'équipement devra comprendre une sonde convexe basse fréquence de 3 à 6-8 MHz pour l'exploration profonde et une sonde plane haute fréquence de 6 à 12 MHz pour l'étude de la paroi intestinale. Il n'existe aucune sonde haute fré-

quence dédiée au digestif, elles ont été conçues pour le vasculaire ou le musculosquelettique, plus superficiel que le tube digestif (situé entre 3 et 6 cm). Le meilleur conseil est de se rapprocher de praticiens déjà formés, et de tester systématiquement le matériel proposé par le constructeur en insistant sur l'optimisation des préréglages de la machine lors de l'installation et par la suite.

Connaître la sémiologie échographique de l'atteinte intestinale

Le second point fort de l'échographie est une sémiologie échographique relativement simple. Le plus compliqué est d'identifier une zone normale puisque la paroi du côlon ou de l'iléon normal est de l'ordre du millimètre, noyée par les gaz digestifs.

La sémiologie de l'atteinte intestinale comprend 4 paramètres :

- l'épaisseur de la paroi,
- la différenciation de la paroi,
- la présence d'un effet Doppler,
- l'aspect de l'espace péri digestif (inflammation, sclérose, adénopathies).

Il s'y ajoute une sémiologie des complications : sténose, fistule, abcès.

Les zones constamment identifiées comprennent le sigmoïde, le côlon gauche, le côlon transverse (au moins dans ces 2 extrémités), le côlon droit, et l'iléon. Le rectum est plus difficile, à visualiser par voie transpariétale, mais il se développe aujourd'hui une échographie trans-anale permettant une meilleure visualisation (application de la sonde sur la zone anale). Le grêle proximal reste d'accès limité en raison de superposition gazeuse, mais l'expérience permet une exploration partielle à l'aide de manœuvres de compression et de mobilité du patient.

L'épaisseur de la paroi est le critère le plus important : le consensus est de considérer comme anormale une paroi digestive **supérieure à 3 mm** pour le côlon et le grêle (4 mm pour le rectum). Cette mesure doit être faite à la fois en coupe longitudinale et transversale, et répétée en deux points des segments étudiés. Cette donnée simple a la meilleure sensibilité, spécificité, et reproductibilité que ce soit dans la maladie de Crohn comme dans la rectocolite hémorragique. (Sensibilité 89,7 %, spécificité 95,6 %, corrélation inter-observateurs (95 % CI) : ICC = 0,96 (0,94-0,98), p < 0,001) (2,6,30).

Les autres paramètres sont aujourd'hui plus subjectifs et plus difficile à standardiser.

La **différenciation de la paroi** repose sur l'examen en haute fréquence permettant de distinguer les différentes couches muqueuses, sous muqueuse, musculeuse et séreuse. La muqueuse est hypo-échogène, la sous muqueuse hyperéchogène, la musculeuse hypo-échogène et la séreuse est un fin liseré hyperéchogène en périphérie (*Cf*. figures 1 et 2).

On repère la couche la plus anormale et l'aspect différencié ou dédifférencié des différentes couches (plutôt maladie Crohn).

Le Doppler nécessite des sondes de grande qualité et un réglage fin de l'acquisition (réglage du gain et de la PRF au minimum sans parasite). Il s'évalue par l'indice de Limberg de 0 à 3 suivant l'intensité perçu (QS image 2), une activité Doppler > 1 était corrélée avec la présence d'ulcérations en coloscopie avec une sensibilité de 67 %, une spécificité de 92 % et une forte valeur prédictive positive à 97 % (3). Des outils quantitatifs sont en cours d'étude chez les constructeurs avec le développement d'un doppler dit tissulaire.

L'examen de l'espace péri digestif comprend l'examen de la graisse qui est d'autant plus hyperéchogène qu'elle est inflammatoire et la recherche d'adénopathie inflammatoire de formes ovalaires hypo-échogènes. En cas de doute avec un vaisseau, le doppler est utile (QS figure 3).

La sémiologie des complications comprend la visualisation de **fistule hypoéchogène**, contrastant avec le caractère hyperéchogène de la graisse inflammatoire environnante. Elle part de la paroi digestive, et fuse dans la graisse péri-digestive. L'abcès est une zone mal limitée au contenu hypoéchogène voir hétérogène au sein d'une graisse hyperéchogène inflammatoire, relié le plus souvent par une fistule à la paroi de l'anse (QS figure 4).

La sténose est un épaississement localisé avec diminution ou disparition de la lumière (< 1 cm), distension d'amont gazeux ou liquidien (> 2 cm) et parfois augmentation du péristaltisme (QS figure 5).

Les résultats de la littérature, sur des effectifs peu nombreux, montrent pour les sténoses, fistules et abcès, une sensibilité d'environ 80 % et une spécificité de l'ordre de 90 %. La limite est essentiellement la localisation des lésions ; les lésions profondes notamment pelviennes, sont parfois difficiles d'accès en échographie. Les méta-analyses ne montrent pas de différence de sensibilité entre l'échographie, le scanner et l'IRM (4).

Figure 1

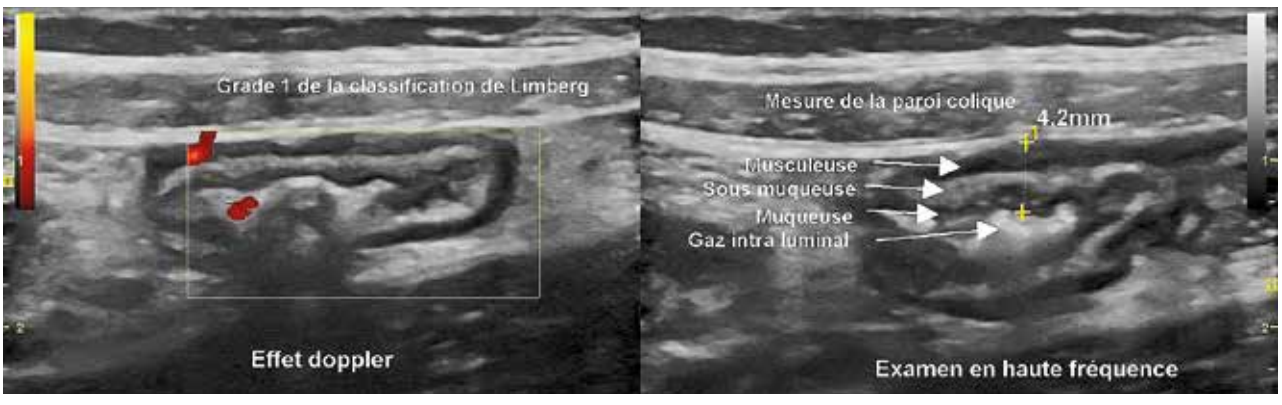


Figure 2

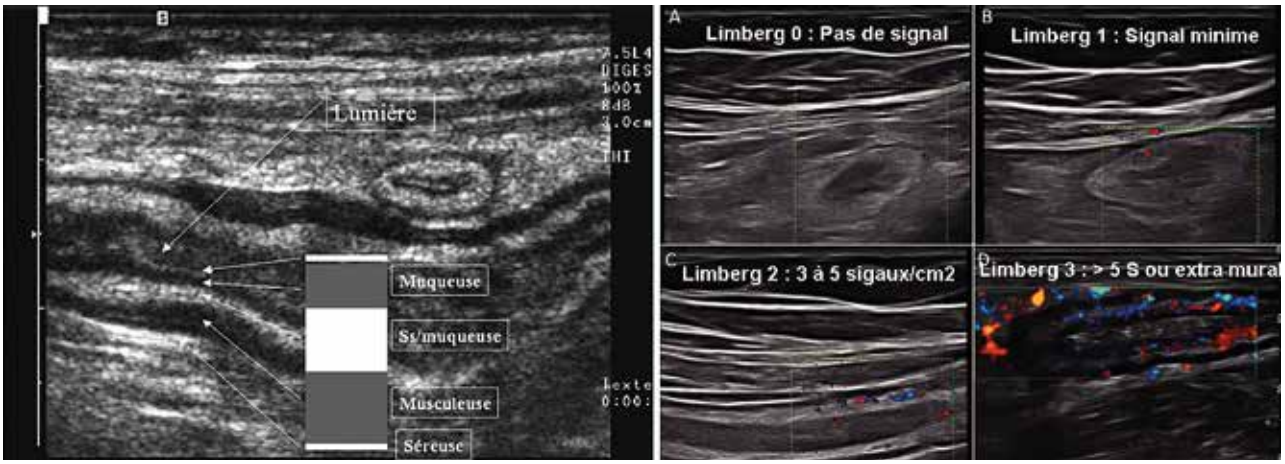
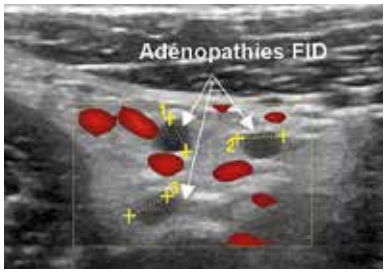


Figure 3



Les techniques complémentaires comprennent l'échographie de contraste, le doppler tissulaire et l'élastométrie. Ces techniques sont toujours en cours de validation et ne sont pas recommandées pour l'instant. L'échographie de contraste la mieux connue, permet d'augmenter la sensibilité de dépistage de l'inflammation, et des abcès, mais l'utilisation IV du produit est limitée en France par la nécessité de prescription par un anesthésiste réanimateur ou un radiologue, comme en échoendoscopie. Dans la maladie de Crohn, l'adjonction d'injection de produit de contraste améliore la sensibilité de la détection de la présence d'ulcérations pour des valeurs du doppler basse, Limberg 0 et 1 (2).

Il faut souligner que l'amélioration spectaculaire des images sur les appareils récents aide beaucoup à l'apprentissage, la détection et la caractérisation de ces lésions. (figure 6)

Figure 4 : Comparaison du même malade en scanner et échographie basse fréquence

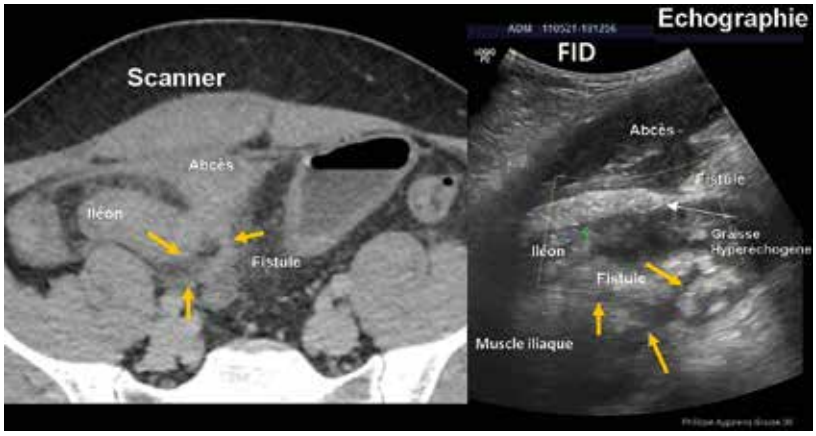
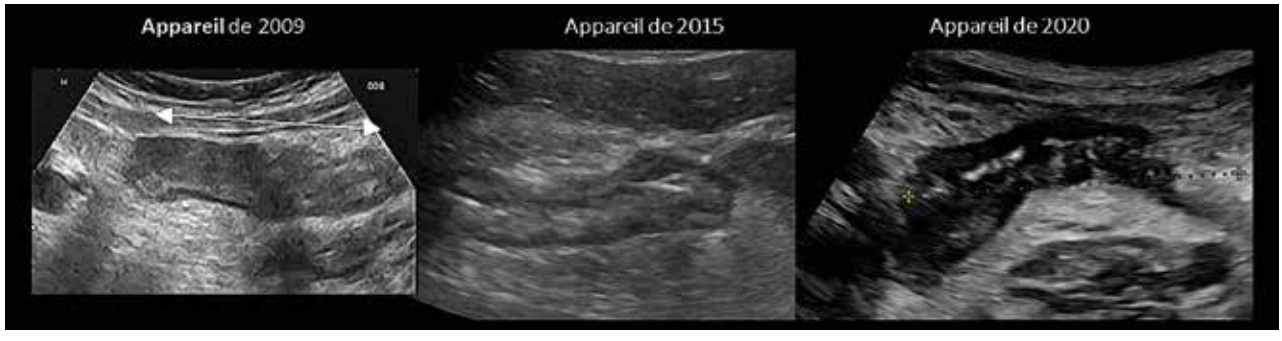


Figure 5

Figure 6 : Colon pathologique



Connaître les indications et les limites de l'échographie dans la surveillance

L'utilisation de l'échographie pour la surveillance des maladies inflammatoires est recommandée pour l'évaluation de la maladie iléale, la recherche de complications (abcès, fistules, sténoses) et la récidive post opératoire de la MC iléocolique. Elle est suggérée pour le suivi de patients asymptomatiques (ECCO 2018) (5). Elle répond pourtant aux nécessités du «suivi serré» comme seul examen morphologique non invasif, complémentaire du couple CRP\Calprotectine, d'efficacité proche de celle des examens invasifs. Les seules limites de l'échographie sont les lésions non accessibles, habituellement le grêle proximal, les lésions pelviennes profondes, et le rectum (par voie transpariétale mais accessible en trans-anal). Les données récentes et le développement de scores échographiques devraient valider définitivement son utilisation dans les recommandations à venir (QS figure 7) (6).

Il est admis que le l'évolution des symptômes n'est pas corrélée avec l'activité de la maladie avec un risque de sous- ou de surtraitement au cours du suivi (7). Les autres marqueurs non invasifs d'activité, la C-reactive protein [CRP], insuffisamment sensible, et la calprotectine fécale souvent mal acceptée par les patients, ne donnent aucune indication sur l'étendue des lésions ou la présence de complications. L'échographie a donc toute sa place dans la surveillance des maladies inflammatoires. Elle est non invasive, disponible, peu coûteuse, et parfaitement acceptée par les patients. Elle répond aux objectifs de surveillance décrits dans le consensus STRIDE 2 visant à la cicatrisation des lésions. L'échographie est également le seul moyen de surveillance morphologique recommandé chez les femmes enceintes et les enfants.

Le dernier consensus ECCO (de 2018) recommande l'usage de l'échographie pour le diagnostic des maladies

Figure 7 : ECCO 2018

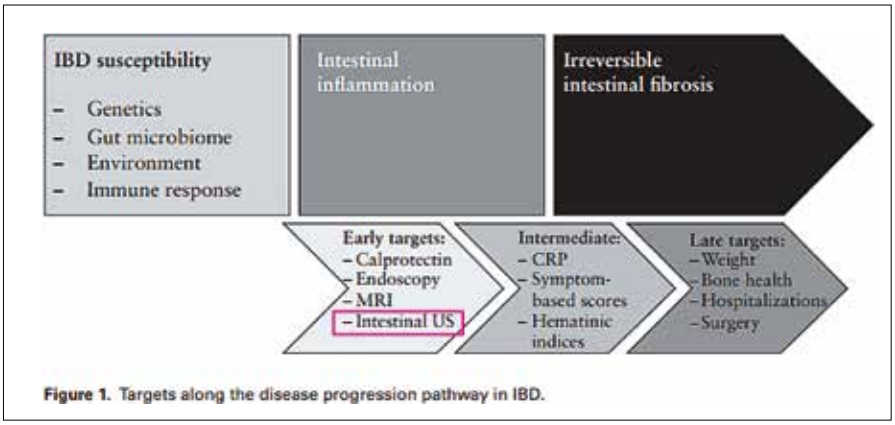


Figure 1. Targets along the disease progression pathway in IBD.

inflammatoires et suggère son utilisation pour le suivi (5). Plusieurs travaux récents ont depuis conforté son efficacité dans la surveillance sur des effectifs plus significatifs.

Trois caractéristiques sont essentielles pour que l'échographie soit un parfait outil de surveillance des MICI : **le repérage efficace des lésions et des complications, la corrélation avec l'activité de la maladie, sa disponibilité et l'acceptabilité par le patient**

Repérage des lésions

L'échographie est efficace dans plus de 90 % cas pour déterminer la localisation des lésions ; L'étude Metric (8) dans le Crohn et une méta analyse (9) dans la RCH montre une excellente corrélation entre les données de l'échographie et celle de l'endoscopie ou de l'IRM, exception faite des lésions du grêle proximal ou l'IRM reste plus performante, et de la localisation rectale *versus* l'endoscopie. La surveillance de l'extension ou de la régression des lésions de l'ensemble du côlon et de l'iléon sera donc parfaitement efficace. À noter que les études récentes ne montrent pas d'écart inter-centre et une bonne corrélation inter-observateur avec **l'item le plus sensible et le plus spécifique : « taille de la paroi »** (2).

Corrélation échographie/ activité de la maladie

La corrélation entre les données de l'échographie et l'activité de la MICI s'appuie aujourd'hui sur de nombreuses études. **La variation de la taille de la paroi reste le critère le plus sensible de l'activité de la maladie.**

Dans la RCH

L'étude de référence pour la rectocolite hémorragique vient de l'équipe de Milan qui sur un travail prospectif de 53 malades compare la coloscopie à l'échographie. La présence d'une paroi colique supérieure à 3 mm a une sensibilité et une spécificité pour le diagnostic d'activité endoscopique Mayo ≥ 2 de 89 et 87 % (10).

Plus récemment, une étude prospective sur 60 patients confirmait qu'une paroi inférieure à 2,1 mm permettait de prédire un sous score endoscopique Mayo 0 avec une sensibilité et une spécificité de 82 et 93 %. À 3,2 mm, on différenciait un sous score Mayo 0-1 *versus* 2-3 avec une sensibilité et une spécificité aux alentours de 90 % (11) (Figure 7).

Figure 7

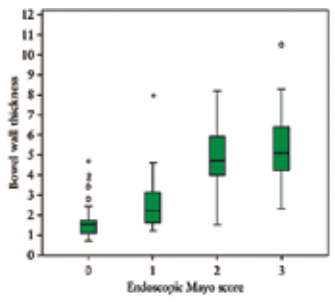


Figure 1. Mean bowel wall thickness for different Mayo scores

Table 3. Sensitivity and specificity for different combinations of BWT and FCP cut-offs

Combination	Sensitivity [%]	Specificity [%]
BWT > 2 mm or FCP > 200 µg/g	94.9	66.7
BWT > 2 mm and FCP > 100 µg/g	86.7	87.2
BWT > 2 mm and FCP > 200 µg/g	76.9	93.3
BWT > 2 mm and FCP > 300 µg/g	71.8	93.3
BWT > 2 mm and FCP > 400 µg/g	69.2	93.3

BWT, bowel wall thickness; FCP, fecal calprotectin.

Des scores cumulant l'épaisseur de la paroi et l'effet Doppler sont en cours de validation pour améliorer l'efficacité diagnostique (10-11).

Une limite de l'échographie par voie abdominale est l'étude du rectum qui n'est concluante que dans 15 à 50 % des cas. L'*échographie trans*-anale (application de la sonde sur la zone anale) récemment *développée* a montré une bonne corrélation entre la taille de la paroi rectale < 4 mm et la cicatrisation endoscopique et histologique (12).

L'échographie est la seule technique non invasive permettant de diagnostiquer l'extension de la maladie sur le plan colique. L'évaluation de l'extension de la rectocolite hors rectum en échographie est corrélé à l'endoscopie avec une sensibilité et une spécificité de 95 et 97 % (9). Il y a donc également une utilité dans la surveillance des rectites dont l'extension vers le côlon gauche survient dans 1/3 des cas dans les 5 ans (Registre ECCO-epicom).

Dans la maladie de Crohn

Plusieurs revues ont comparé la sensibilité des différentes techniques pour le diagnostic de l'activité de la maladie Crohn. L'échographie a montré une sensibilité spécificité comparable à celle du scanner ou de l'IRM couplé à l'endoscopie (85 % : 91 %) (13,14,15).

L'étude prospective la plus importante pour le diagnostic de l'activité de la maladie de Crohn (MC) a été conduit sur 249 patients. Les patients ont été explorés par iléo-coloscopie, échographie et entéro IRM, en aveugle. 120 avaient une maladie de Crohn du grêle active, l'échographie avait une sensibilité et une spécificité pour ce diagnostic de 94 et 97 %. Aucune différence significative avec l'IRM n'a été retrouvée (11).

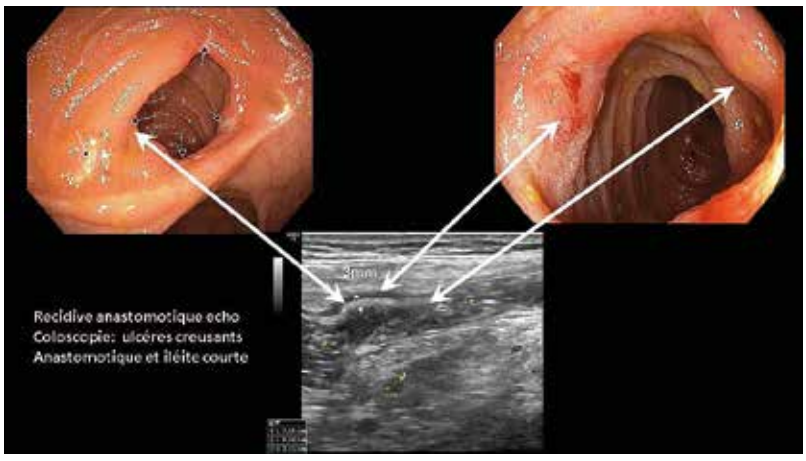
L'autre étude est une étude multicentrique menée en Angleterre avec des radiologues hospitaliers non experts sur 248 malades. Elle compare les résultats de l'IRM à celle de l'échographie. On retrouve une différence significative pour l'IRM en faveur du diagnostic et de l'extension de l'atteinte du grêle, alors que l'échographie semble plus efficace pour le diagnostic de l'atteinte colique. La différence est faible et ces résultats plaident en tout cas pour l'efficacité de l'échographie dans la surveillance de l'activité de la maladie (12).

La récidive post opératoire de la maladie de Crohn est la circonstance ou la surveillance par échographie est la mieux établie. Une méta-analyse sur plus de 500 patients donne une sensibilité, spécificité, de 94 et 84 % pour une paroi du grêle ≥ 3 mm. Une paroi ≥ 5,5 est corrélée avec une récidive Rutgeerts ≥ 3 (Sensibilité, spécificité : 83,8 %, 97,7 %) (16). (figure 8)

Récemment un groupe d'expert internationaux ont proposé un nouveau score (International Bowel Ultrasound Segmental Activity, Score - IBUS-SAS) à partir de 4 éléments sémiologiques ayant une bonne corrélation inter-observateur qui pourra être utilisé au cours de la maladie de Crohn afin de suivre l'activité de la maladie (17).

À l'inverse le diagnostic de rémission endoscopique de maladie de Crohn en échographie (patients SES CD 0 en endoscopie) a été évalué avec une sensibilité et spécificité de 92 et 86 % supérieure à celle de la calprotectine (18).

Figure 8



Détection des complications

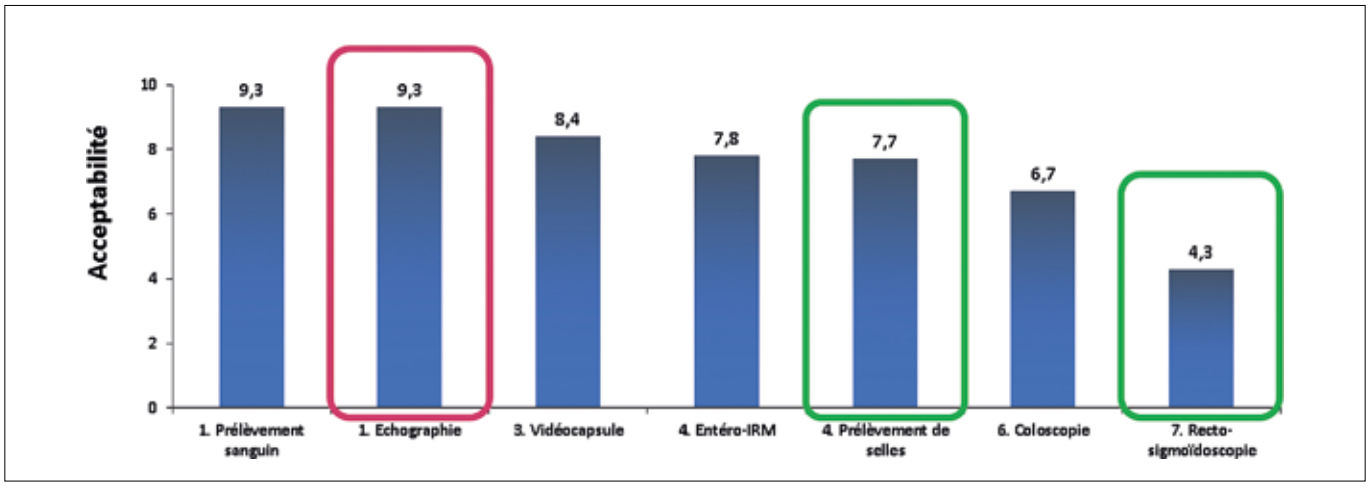
On retrouve également une bonne sensibilité de la détection des complications entre 80 et 90 %. L'injection de produit de contraste améliore la sensibilité mais elle n'est pas de pratique courante. Il est à noter que la sensibilité augmente avec le caractère récent de l'étude, ce qui traduit probablement l'effet de l'augmentation la qualité des images (4,19 [QS Figure 6]).

L'acceptabilité de l'échographie est un argument majeur pour son utilisation dans la surveillance des maladies inflammatoires. Si le prélèvement sanguin est bien accepté, la CRP est insuffisante comme outil de surveillance, et la calprotectine est nettement moins bien tolérée. Plus de la moitié des calprotectines prescrites ne sont jamais faites, et cet examen n'est toujours pas remboursé en France. L'étude de Clermont-Ferrand place l'échographie en tête des examens bien tolérés par les patients et la pratique montre qu'elle est un outil important d'éducation thérapeutique et d'adhésion au traitement (20). Elle améliore la compréhension de la maladie, l'observance du malade, et double l'optimisation thérapeutique au décours de la consultation par le praticien (21). (figure 9)

Conclusion

L'échographie a donc toute sa place dans la surveillance des maladies inflammatoires dans sa localisation colique ou grêle que ce soit pour l'extension, l'activité, où la survenue de complications au cours du suivi. Elle semble pouvoir même évaluer la rémission endoscopique ou transmurale, de la maladie Crohn. L'item principal « taille de la paroi », le plus facile à acquérir, est également le plus efficace et reproductible, ce qui rend l'utilisation de l'échographie accessible à tous. L'acceptabilité est un argument majeur, intégrée à la consultation avec un résultat et une possibilité d'optimisation immédiate. Les limites de l'échographie sont les lésions inaccessibles à l'examen. Cette situation, rare, concerne le grêle proximal et les lésions pelviennes profondes. La vraie limite est le manque de formation des gastroentérologues et la disponibilité des appareils pour cet examen qui a longtemps été réservé à l'usage exclusif des radiologues en France. Les Allemands ont réussi avoir plus de 42 centres d'échographie digestive

Figure 9



par une formation de compagnonnage. L'accumulation des données scientifiques et la nécessité de suivi serré des patients avec un objectif de cicatrisation devrait motiver prochainement les centres universitaires français à s'approprier la technique et à former la jeune génération de gastro-entérologues.

Connaître les indications et les limites de l'échographie dans l'évaluation de la réponse au traitement

L'utilisation de l'échographie pour l'évaluation de la réponse au traitement est pour l'instant suggérée dans les recommandations. Elle est considérée comme efficace pour la recherche de la récidive postopératoire et la détermination d'une cicatrisation transmurale dans la maladie de Crohn. Elle est mentionnée comme une alternative à l'endoscopie dans l'évaluation de la réponse au traitement des rectocolites hémorragiques dépassant le rectum. La rapidité de la réponse échographique, sa corrélation avec la réponse à un an, et la valeur donnée à la cicatrisation transmurale devraient valider rapidement son utilisation dans l'évaluation de la réponse au traitement.

La littérature a comparé l'échographie aux outils actuels d'évaluation de la réponse au traitement à 3 niveaux : **corrélation avec la clinique, les examens biologiques ou morphologiques de référence, et valeur prédictive du recours aux corticoïdes, hospitalisation ou chirurgie.**

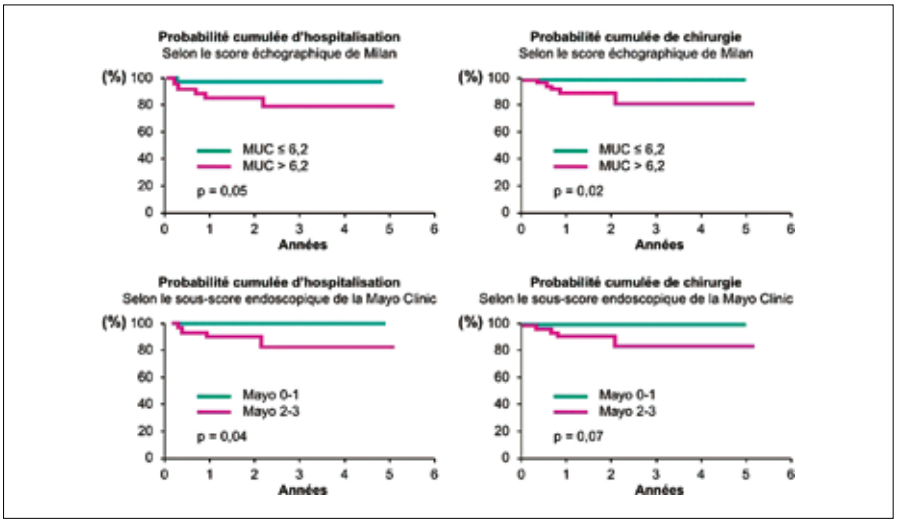
Dans la RCH

La première étude prospective multicentrique de suivi de **la réponse thérapeutique** dans la rectocolite hémorragique a été conduite en Allemagne incluant 224 patients (50 % colite gauche, 50 % pancolite). Le résultat principal est que la normalisation de la paroi en échographie était fortement corrélée à la réponse clinique à la 12e semaine. Le point particulier est que cette réponse était obtenue **dès la 2e semaine** en échographie, plus tôt que la normalisation de la calprotectine. Il n'y a pas eu d'évaluation endoscopique systématique mais un sous-groupe de 63 patients a eu une coloscopie au cours du suivi avec une excellente corrélation entre l'échographie et l'endoscopie. Il n'y a pas eu de différence inter-centre (22).

Sur un modèle de suivi à court terme, 32 patients hospitalisés pour colite aiguë grave sous corticothérapie IV ont été évalués en échographie à J0 et J10. On notait une variation significative de la paroi des différents segments dans le groupe répondeur à la corticothérapie ($p < 0,001$) *versus* aucune variation dans le groupe non répondeur (23).

L'équipe de Milan a publié en abstract à l'ECCO en 2021 leur résultat sur 87 RCH suivis un an. Elle montre que le score échographique élevé initial prédit le risque de recours à la corticothérapie, l'hospitalisation, voire la chirurgie à un an de façon comparable à l'endoscopie (24). (figure 10)

Figure 10 : Intérêt comparatif du score échographique de Milan et du sous-score endoscopique de la Mayo Clinic



Il manque encore des données pour valider définitivement l'intérêt de l'échographie dans l'évaluation de la réponse aux traitements dans la RCH mais ces premiers résultats sont prometteurs.

La littérature est plus riche dans la maladie de Crohn

La première étude prospective multicentrique comprenait 47 centres en Allemagne avec 234 patients entre 2010 et 2014. L'objectif de l'étude était de corréler la réponse échographique à la CRP, marqueur non invasif de référence à l'époque, à 3, 6 et 12 mois. Les résultats montraient une bonne corrélation entre la CRP et l'amélioration de la paroi iléale ou sigmoïdienne, Il n'y a pas eu de corrélation endoscopique (25).

Une étude italienne plus récente regroupait 218 malades traités depuis au moins 2 ans par anti-TNF et suivi au moins un an en échographie tous les 3 mois. Les patients étaient classés en maladies actives, rémission endoscopique, et rémission transmurale en échographie. Le suivi à un an montre que la rémission transmurale échographique initiale diminuait de façon significative **le risque de recours aux corticoïdes, à l'hospitalisation, au risque de changement de traitement ou à l'intervention chirurgicale** par rapport aux deux autres groupes (26). (figure 11)

Une étude avec échographie de contraste et ingestion de PEG sur 80 malades avant et 18 mois après l'introduction d'une biothérapie confirme ces données. L'obtention d'une rémission échographique complète à 18 mois entraînait une diminution très significative **du recours à la corticothérapie et à la chirurgie sur un suivi d'au moins 12 mois** (27). (figure 12)

Depuis, l'échographie de contraste, plus contraignante, a été évaluée comme rarement discriminante. Elle n'est donc pas recommandée (28).

À plus long terme, des résultats préliminaires ont été présentés cette année sur 202 patients suivis à l'hôpital de Melbourne entre 2017 et 2020. La présence d'une rémission échographique entraînait une différence significative en termes **d'absence de corticothérapie, de recours à l'hospitalisation, de modification thérapeutique, et de traitement chirurgical à 3 ans**. Ces résultats sont actuellement en attente de publication (29).

Une large étude multicentrique américaine (Stardust) a évalué a réponse thérapeutique sous ustekinumab de la maladie de Crohn en échec d'une première ligne de biothérapie (30). Les patients avaient une évaluation par une échographie à la 4e, 8e et 16e semaines : 34 % étaient en réponse thérapeutique à 4 mois et 11 % en rémission. **Le point important de ce travail est que la réponse échographique semble débuter tôt dès la 4e semaine**. Il manque les données à 6 et 12 mois.

Le développement de scores devrait aider à définir la réponse échographique. L'équipe de Milan a présenté en abstract ses résultats de suivi à un an de 224 maladies de Crohn. La valeur prédictive la plus significative d'une évolution péjorative à un an (recours à la corticothérapie, hospitalisation voire chirurgie) était le score échographique initial élevé (BUSS > 3,54) (31).

Enfin, de nombreuse études IRM confirme l'intérêt de la rémission transmurale dans la maladie de Crohn, prédictive d'une meilleure

Figure 11

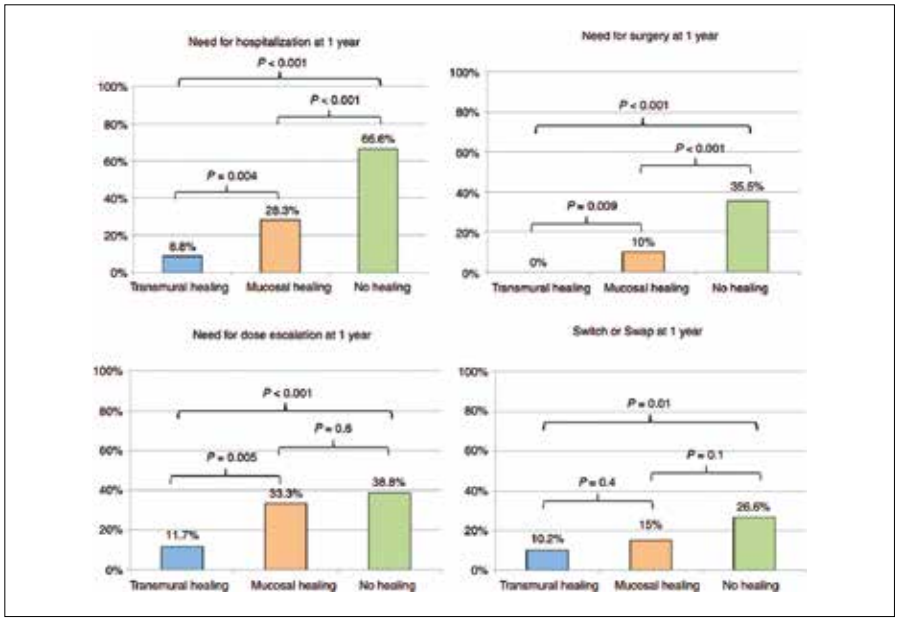


Figure 12

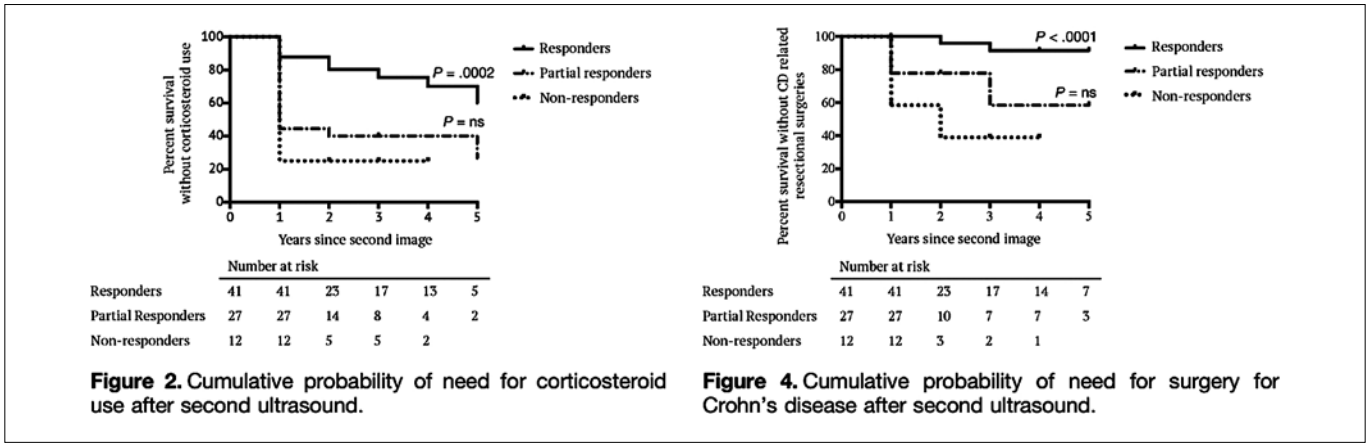


Figure 2. Cumulative probability of need for corticosteroid use after second ultrasound.

Figure 4. Cumulative probability of need for surgery for Crohn's disease after second ultrasound.

évolution. Celle-ci semble pouvoir être évaluée également en échographie (29,33,34). Sur 40 patients sous Anti-TNF pendant 2 ans la corrélation entre l'échographie et l'IRM pour l'évaluation de la rémission transmurale était bonne (35). Une étude montre également une bonne concordance entre l'échographie et l'IRM pour l'évaluation de la destruction pariétale évaluée par l'index de Lemann (32).

En conclusion

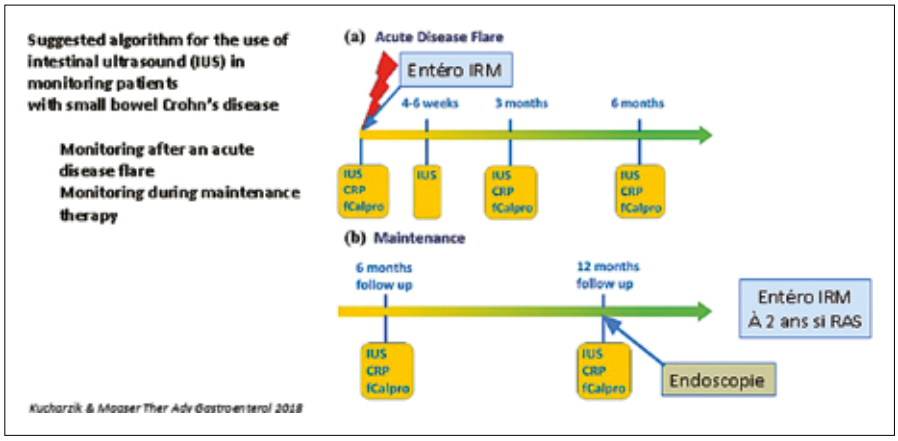
Les données s'accumulent pour valider la valeur de l'échographie dans l'évaluation de la réponse thérapeutique, avec les premières données montrant la corrélation de la réponse échographique avec la diminution du recours aux corticoïdes, à l'hospitalisation, voire à la chirurgie. Dans la maladie de Crohn, l'échographie est le seul outil non invasif permettant d'évaluer la rémission endoscopique, voire transmurale, objectif thérapeutique optimal. Il manque encore des données prospectives, avec des scores échographiques reproductibles pour valider définitivement la réponse échographique *versus* la réponse IRM ou endoscopique, mais plusieurs études sont en cours. La rapidité de la réponse en échographie (dès 4 semaines) pourrait accélérer l'optimisation thérapeutique (36) en espérant des études prochaines d'impact sur l'efficacité thérapeutique à long terme. On peut penser que les prochaines recommandations ECCO seront plus favorables à cette technique, les principaux experts européens de l'échographie digestive participant désormais à leur rédaction.

Un exemple de proposition de surveillance proposé dans la maladie de Crohn. (figure 13)

Références

1. International Bowel Ultrasound Group: https://ibus-group.org/
2. Expert consensus on optimal acquisition and development of the International Bowel Ultrasound Segmental Activity Score (IBUS-SAS): a reliability and inter-rater variability study on intestinal ultrasonography in Crohn's Disease Kerri L Novak : Journal of Crohn's and Colitis, 2021, 609-16.
3. The Role of Intravenous Contrast Agent in the Sonographic Assessment of Crohn's Disease Activity: Is Contrast Agent Injection Necessary? Tomás Ripollés: Journal of Crohn's and Colitis, Volume 13, Issue 5, May 2019, Pages 585-92.
4. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. Panes J, Aliment Pharmacol Ther. 2011;34(2):125-45.
5. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD. Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, *et al.* J Crohns Colitis 2019;13:144–64. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic general principles and technical aspects IBD scores and general principles and technical aspects. Journal of Crohn's and Colitis, 2018, 273-90. Statement 5.3.2.1 à 5.
6. Is Intestinal Ultrasound Ready to be Used as Standard Monitoring Tool in Daily practice and as Endpoint in Clinical Trials? Christian Maaser. Journal of Crohn's and Colitis, 2021, 1-2.
7. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial.: Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF *et al*. Gut 2014; 63: 88-95.
8. Diagnostic accuracy of magnetic resonance enterography and small bowel ultrasound for the extent and activity of newly diagnosed and relapsed Crohn's disease (METRIC): a multicentre trial. Taylor:. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018; 3: 548-58.
9. Systematic Review: Clinical Utility of Gastrointestinal Ultrasound in the Diagnosis, Assessment and Management of Patients With Ulcerative Colitis. Rebecca L. Smith: Journal of Crohn's and Colitis, 2020, 465-79.
10. Accuracy of Humanitas Ultrasound Criteria in Assessing Disease Activity and Severity in Ulcerative Colitis: A Prospective Study. Mariangela Allocca :Journal of Crohn's and Colitis, 2018, 1385-91.
11. Intestinal Ultrasound to Assess Disease Activity in Ulcerative Colitis: Development of a novel UC-Ultrasound Index. Steven Bots, Journal of Crohn's and Colitis, 2021, 1264-71.
12. Transperineal ultrasound predicts endoscopic and histological healing in ulcerative colitis Shintaro Sagami APT *Volume51, Issue12*,June 2020,Pages 1373-83.
13. Calabrese E, Maaser C, Zorzi F, *et al*. Bowel ultrasonography in the management of Crohn's disease. a review with recommendations of an international panel of experts. Inflamm Bowel Dis 2016;22:1168-83.
14. Comparative Accuracy of Bowel Ultrasound *Versus* Magnetic Resonance Enterography in Combination With Colonoscopy in Assessing Crohn's Disease and Guiding Clinical Decision-making . Mariangela Allocca. Journal of Crohn's and Colitis, 2018, 1280-87.
15. Puylaert CA, Tielbeek JA, Bipat S, Stoker J. Grading of Crohn's diseaseactivity using CT, MRI, US and scintigraphy: a meta-analysis. Eur Radiol 2015;25:3295-313.
16. Diagnostic Accuracy of Ultrasonography in the Detection of Postsurgical Recurrence in Crohn's Disease: A Systematic Review with Meta-analysis. Antonio Rispo : Inflamm Bowel Dis • Volume 24, Number 5, May.
17. Expert Consensus on optimal Acquisition and Development of the International Bowel Ultrasound Segmental Activity Score [IBUS-SAS]: A Reliability and Inter-rater Variability Study on Intestinal Ultrasonography in Crohn's Disease Kerri L Novak J Crohns Colitis . 2021 ;15(4):609-16.
18. Gastrointestinal Ultrasound Can Predict Endoscopic Activity in Crohn's Disease Fredrik Sævik 1 Ultraschall Med . 2020 Apr 24. -1149-9092.
19. Ultrasound *vs* Endoscopy, Surgery, or Pathology for the Diagnosis of Small Bowel Crohn's Disease and its Complications Natasha Bollegala Inflamm Bowel Dis • Volume 25, Number 8, August 2019.
20. Comparative Acceptability and Perceived Clinical Utility of Monitoring Tools: A Nationwide Survey of Patients with Inflammatory Bowel Disease. Anthony Buisson: Inflamm Bowel Dis 2017;23:1425-33.

Figure 13 : Proposition d'algorithme de surveillance



21. Effect of point-of-care gastrointestinal ultrasound on decision-making and management in inflammatory bowel disease , Antony B Friedman. Aliment Pharmacol Ther . 2021 Sep;54(5):652-66.

22. Intestinal ultrasound for monitoring therapeutic response in patients with ulcerative colitis: results from the TRUST&UC study Maaser C, *et al*. Gut 2020;69:1629-36.

23. Arienti V, Campieri M, Boriani L, *et al*. Management of severe ulcerative-colitis with the help of high resolution ultrasonography. Am J Gastroenterol 1996;91:2163-9.

24. Predictive value of Milan Ultrasound Criteria in Ulcerative Colitis: A prospective observational cohort study. Présentation orale ECCO 2021: OP21. Allocca, M.(1); Dell'Avalle, C.(2); Furfaro, F.(2); Craviotto, V.(2); Zilli, A.(2); D'Amico, F.(2); Peyrin-Biroulet, L.(3); Fiorino, G.(1); Danese, S.(1).

25. Use of Intestinal Ultrasound to Monitor Crohn's Disease Activity. Torsten Kucharzik and the TRUST study group. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2017;15:535-42.

26. One-year clinical outcomes with biologics in Crohn's disease:transmural healing compared with mucosal or no healing. Fabiana Castiglione: Aliment Pharmacol Ther. 2019;1-14.

27. Response Assessed by Ultrasonography as Target of Biological Treatment for Crohn's Disease Zorzi *et al*. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2020;18:2030-7.

28. The Role of Intravenous Contrast Agent in the Sonographic Assessment of Crohn's Disease Activity: Is Contrast Agent Injection Necessary? Tomás Ripollésa. Journal of Crohn's and Colitis, 2019, 585-92.

29. Sonographic healing is associated with sustained clinical remission in patients with Crohn disease. R Vaughan; Presentation IBUS 2021. Royal Melbourne Hospital.

30. Intestinal ultrasound response and transmural healing after ustekinumab induction in Crohn's disease, Week 16 interim analysis of the STARDUST trial substudy. Torsten Kucharzik Journal of Crohn's and Colitis, Volume 14, Issue Supplement_1, January 2020, Pages S046-S048.

31. Predictive Value of Bowel Ultrasound in Crohn's Disease: A 12-Month Prospective Study , *Mariangela Allocca*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Apr 22;S1542-1565.

32. Rispo A, Imperatore N, Testa A, *et al*. Bowel damage in Crohn's disease: direct comparison of ultrasonography-based and magnetic resonance based lemann index. Inflamm Bowel Dis 2017;23:143-51.

33. Noninvasive Diagnosis of Small Bowel Crohn's Disease: Direct Comparison of Bowel Sonography and Magnetic Resonance Enterography Fabiana Castiglione : Inflamm Bowel Dis Volume 19, Number 5, April 2013.

34. Comparative Accuracy of Bowel Ultrasound *Versus* Magnetic Resonance Enterography in Combination With Colonoscopy in Assessing Crohn's Disease and Guiding Clinical Decision-making. Mariangela Allocca. Journal of Crohn's and Colitis, 2018, 1280-7.

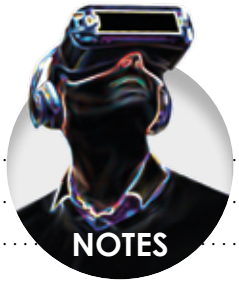
35. One-year clinical outcomes with biologics in Crohn's disease: transmural healing compared with mucosal or no healing.Castiglione F Aliment Pharmacol Ther. 2019;1-14.

36. Clinic-based Point of Care Transabdominal Ultrasound for Monitoring Crohn's Disease: Impact on Clinical Decision Making. Kerri Novak,a Journal of Crohn's and Colitis, Volume 9, Issue 9, September 2015, Pages 795-801.

5.

Les cinq points forts

- L'échographie digestive est une technique accessible, non invasive, en temps réel, peu onéreuse et acceptée par les patients.
- L'amélioration technique des appareils d'échographie permet une résolution de l'ordre du millimètre et un apprentissage rapide pour le suivi des MICI.
- Le paramètre le plus important et le plus sensible pour la surveillance et l'évaluation de l'activité d'une MICI est l'épaisseur de la paroi grêlique ou colique qui ne doit pas être supérieure à 3 mm.
- La normalisation de l'épaisseur pariétale en échographie est corrélée à la rémission clinique et endoscopique.
- La réponse échographique au traitement, dans la RCH et la maladie de Crohn, est précoce.


NOTES

Prise en charge de la maladie de Crohn iléale localisée : chirurgie ou traitement médical ?

Stéphane NAHON

Groupe Hospitalier Intercommunal Le Raincy-Montfermeil - 10 rue du général-Leclerc - 93370 MONTFERMEIL

stephane.nahon@ght-gpne.fr

OBJECTIFS

- Connaître la définition et l'histoire naturelle d'une maladie iléale localisée
- Connaître les indications et les résultats du traitement médical
- Connaître les indications de la chirurgie et le risque de récidive post opératoire
- Savoir évaluer le rapport bénéfice/risque d'une chirurgie comparée au traitement médical

LIENS D'INTÉRÊTS

En relation avec cette revue : Abbvie, Celltrion, Abbvie, Ferring

MOTS-CLÉS

Maladie de Crohn ; Sténose ; Fistule ; Anti-TNF ; Chirurgie

ABRÉVIATIONS

MC: maladie de Crohn, RCH: rectocolite hémorragique, MICI: maladie inflammatoire chronique de l'intestin, ADA: adalimumab

Introduction

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin qui évolue le plus souvent vers une destruction intestinale conduisant à une forme sténosante ou fistulisante (1,2).

Le traitement chirurgical est habituellement réservé aux formes sténosantes ou fistulisantes compliquées après échec du traitement médical et notamment des biothérapies (3,4). Cette attitude est justifiée à la fois par une plus grande efficacité des biothérapies par rapport aux traitements conventionnels mais aussi par une récidive après chirurgie estimée jusqu'à 0 % des cas à 10 ans (5). Toutefois ces dogmes ont été bouleversés ces dernières années avec une place plus importante des biothérapies dans les formes compliquées (sténosantes et fistulisantes) mais également de la chirurgie dans les formes purement inflammatoires de la maladie. Nous proposons une revue des données récentes de la littérature dans la maladie de Crohn iléale limitée à moins de 40 cm.

Histoire naturelle de la maladie de Crohn iléale isolée

Selon la classification de Montréal, la MC est classée en fonction de sa localisation et de son phénotype : inflammatoire (B1 ou non sténosant et non pénétrant), sténosant (B2) ou pénétrant (B3 ou fistulisant). Avant l'ère des biothérapies, J. Cosnes *et al.* ont étudié rétrospectivement la survenue et les facteurs prédictifs d'une complication sténosante et/ ou pénétrante chez 2 002 patients atteints de MC (6). En complément, l'évolution de la MC entre 1995-2000 a été évaluée prospectivement dans une cohorte de 646 patients sur une durée > 5 ans, classée en fonction de leur phénotype initial. 1 199 patients (60 %) ont développé une sténose (n = 254) ou une fistule (n = 945). Les taux actuariels sur vingt ans de maladies inflammatoires (B1), sténosantes (B2) et pénétrantes (B3) étaient respectivement de 12, 18 et 70 %. La localisation initiale des lésions était le principal déterminant du temps et du type de complication. Dans la cohorte prospective de validation, l'activité de la maladie et le type de traitement d'une année à l'autre n'avaient pas d'influence sur le changement de phénotype (6). Dans un travail publié en 2001 par E. Louis, parmi les 297 patients atteints de MC suivis régulièrement, le phénotype et la localisation de la maladie selon la classification de Vienne ont été déterminés au moment du diagnostic et après 1, 3, 5, 10, 15, 20 et 25 ans de suivi (7). Après 10 ans, 15,9 % des patients ont eu un changement de localisation ($p < 0,001$). Une évolution plus rapide et un changement plus important du phénotype a été observé. Il était déjà statistiquement significatif après un an ($p = 0,04$). À 10 ans, 45,9 % des patients avaient un changement de phénotype ($p < 0,0001$). Le changement se faisait vers une maladie sténosante (27,1 % ; $p < 0,0001$) ou pénétrante (29,4 % ; $p < 0,0001$). L'âge au diagnostic n'a eu aucune influence sur la localisation ou le phénotype de la maladie. La MC iléale était plus souvent sténosante, et la MC iléo-colique plus souvent

pénétrante ; situation déjà observée au moment du diagnostic et qui s'est majorée après 10 ans (p < 0,05).

Une étude en population aux États-Unis d'une cohorte de 306 patients atteints de MC a montré que le risque cumulé de développer une maladie sténosante ou pénétrante était de 33,7 % à 5 ans et 50,8 % à 20 ans après le diagnostic de la MC (8).

Une étude européenne EPI-IBD a suivi prospectivement 488 patients sur une durée de 5 ans (9). Cette cohorte s'est intéressée à une population de patients non sélectionnés atteints de MICI provenant de 29 centres européens représentant une population de près de 10 millions d'habitants. Au cours du suivi de 5 ans, 49 patients (14 %) diagnostiqués avec une maladie non sténosante et non pénétrante (B1) ont évolué vers une maladie sténosante et/ ou pénétrante. Ces taux ne différaient pas entre les patients d'Europe occidentale et orientale. Cependant, des différences géographiques significatives ont été notées concernant le traitement : les patients d'Europe occidentale ont reçu plus de biothérapies (33 %) et d'immunomodulateurs (66 %) comparativement à ceux d'Europe de l'Est (14 % et 54 %, p < 0,01), tandis que les patients d'Europe de l'Est ont reçu plus de 5-ASA (90 % *vs.* 56 %, p < 0,05). Le traitement par immunomodulateurs a permis une réduction du risque de chirurgie (HR : 0,4, IC à 95 % 0,2 à 0,6) et d'hospitalisation (HR : 0,3, IC à 95 % 0,2 à 0,5).

Une étude danoise en population a étudié les facteurs prédictifs de progression de la MC selon la classification de Montréal (10). Tous les cas incidents de MC dans une zone bien définie de Copenhague, entre 2003 et 2004, ont été suivis prospectivement jusqu'en 2011. Au total, 213 patients MC ont été suivis ; 177 [83 %] patients étaient B1 au diagnostic. Les patients, dont la localisation a changé avaient un risque accru de progression de la maladie ([HR] = 3,1, IC à 95 % : 1,12-8,52). Une biothérapie était associée à un risque plus faible de changement de localisation [HR = 0,3, IC à 95 % : 0,1-0,7]. L'atteinte colique [L2 ou L3 *vs.* L1] était associée à un moindre risque de chirurgie (HR = 0,34/0,22, IC à 95 % : [0,13-0,86]/[0,08-0,60]). Tous les patients atteints de MC dont le phénotype a progressé ou qui ont changé de localisation avaient un risque accru de chirurgie (p < 0,05). Ces résultats sont en faveur d'un effet protecteur des biothérapies sur le changement de localisation ce qui pourrait finalement améliorer l'évolution de la maladie chez les patients atteints de MC.

Au cours de la dernière décennie, le groupe IPNIC (*International Program to develop New Indexes in Crohn's disease*) a développé un score de destruction intestinale de la maladie de Crohn (CD3S) ou indice de Lémann, indice récemment modifié (11). Il prend en compte la localisation, la sévérité, l'étendue, la progression et la réversibilité de la destruction intestinale, mesurées par des techniques d'imagerie (endoscopie, radiologie) et l'historique des résections chirurgicales.

Des travaux préliminaires ont utilisé ce score afin d'évaluer la réponse au traitement et son impact sur la progression de la maladie. Fiorino *et al*. ont étudié les variations des lésions intestinales chez 30 patients traités par anti-TNF et qui ont fait l'objet d'un suivi prospectif pendant une durée médiane de 32,5 mois (12). Les anti-TNF ont permis de stopper la progression des lésions intestinales chez 83 % des patients. La progression des lésions intestinales était associée à un risque majoré de chirurgie au cours de la période de suivi (hazard ratio (HR) : 0,19, p < 0,005). Bodini *et al*. ont étudié l'évolution de 104 patients atteints de MC répartis en trois groupes selon le type de traitement reçu : 1) groupe biothérapie (n = 40 ; 38,4 %), 2) groupe azathioprine (n = 19 ; 18,3 %) et 3) groupe mésalasine (n = 45 ; 43,3 %) pendant une durée médiane de 29,5 mois (13). Le score médian de l'indice de Lemann n'a pas changé de manière significative dans le groupe biothérapie (p 0,543), alors qu'il a augmenté dans le groupe azathioprine (p = 0,0006) et dans le groupe mésalazine (p < 0,0001), suggérant que le contrôle de l'inflammation peut être associé à l'arrêt de la progression des lésions intestinales chez les patients atteints de MC.

Ce score a donc toute sa place dans les études épidémiologiques à venir mais aussi pour évaluer l'impact d'un traitement sur l'évolution de la MC. Il devrait probablement faire partie des critères au moins secondaires d'évaluation des nouvelles molécules afin de mesurer leur impact sur la progression de la maladie. Toutefois, afin de mesurer l'impact sur l'évolution de la MC, la mesure du score ne doit pas être trop rapprochée ce qui nécessitera de suivre les patients sur plusieurs années.

En résumé, la MC évolue dans plus de 80 % vers une forme compliquée, sténosante ou fistulisante. Les biothérapies ont probablement la capacité de changer cette évolution notamment si le traitement est débuté précocement.

Place du traitement médical

Maladie iléale non sténosante non fistulisante

Il s'agit de l'indication de choix des biothérapies. Les derniers algorithmes français publiés en 2021 recommandent chez les patients ayant une MC d'intensité modérée, non compliquée et avec des facteurs de mauvais pronostic, d'initier un traitement par corticoïdes suivis d'un traitement fond dans un premier temps par les thiopurines chez les patients répondeurs (14). Toutefois, il est maintenant établi que l'efficacité du traitement est fonction de la localisation et de l'ancienneté de la maladie.

La **localisation iléale** isolée est un facteur prédicteur de moins bonne réponse aux anti-TNF dans plusieurs études de cohorte (15). Singh *et al*. ont effectué une méta-analyse incluant les programmes de développement du Certolizumab pegol, du Vedolizumab (GEMINI) de l'ustekinumab CERTIFI et UNITI, seuls essais à rapporter des résultats spécifiques en fonction de la localisation de la maladie (17). Les auteurs ont observé que les patients avec une MC iléale isolée avaient une probabilité de succès de la biothérapie plus faible par rapport à ceux ayant une MC colique (29 % *vs.* 38 % ; RR : 0,70 ; IC à 95 %, 0,56-0,87 ; I2 0 %) (17).

L'étude post-hoc de l'essai randomisé TAILORIX (infliximab chez des patients naïfs de biothérapie) a montré que les taux de rémission par segment étaient plus faibles à la semaine 12 et 54 au niveau iléal qu'au niveau colique (P < 0,01) et rectal (P = 0,02 et P = 0,03) (18).

La **durée d'évolution** de la maladie est également un facteur prédic-

tif de succès des biothérapies. Une analyse post-hoc de l'essai SONIC a montré que les patients qui avaient une MC évoluant depuis moins de 18 mois avaient une rémission clinique dans plus de 80 % des cas à la semaine 26 (19). Ces constations ont également été observées avec l'adalimumab à travers les études CHARM et EXTEND (16).

Plus récemment, dans une cohorte de vraie vie de patients traités par le vedolizumab, une durée d'évolution de la maladie < 2 ans était significativement associée à des taux plus élevés de rémission clinique sans corticoïdes et à une cicatrisation endoscopique à 6 mois (20). Des résultats identiques ont été observés avec l'ustekinumab dans les essais UNITI 1 et 2 (16).

Maladie iléale sténosante

Une sténose iléale évolue d'une forme préférentiellement inflammatoire vers une forme préférentiellement fibreuse. Le traitement doit être guidé par le caractère symptomatique de la sténose, symptômes le plus souvent en rapport avec la composante inflammatoire. En l'absence de symptôme, une simple surveillance – par conséquent aucun traitement -est recommandée par le consensus français (14).

Le traitement initial d'une sténose symptomatique fait appel – en l'absence d'une ischémie secondaire à une dilatation du grêle d'amont – à un traitement visant à diminuer l'inflammation et donc essentiellement les corticoïdes qu'il faudra relayer par un traitement de fond (4). Si les données initiales concernant l'efficacité des anti-TNF au cours de la MC sténosantes étaient controversées, les données de l'étude CREOLE ont permis de mieux appréhender le traitement notamment grâce à un score permettant de guider le traitement (14,21). En effet, certaines études anciennes avaient montré que les anti-TNF pouvaient être responsables d'occlusion probablement en raison de l'introduction trop tardive du traitement. Cependant, les données du registre TREAT et de l'essai ACCENT I n'ont pas montré de risque accru d'occlusion chez les patients avec ou sans sténose intestinale initiale (1,2,9). De plus, d'autres études ont montré que les anti-TNF pouvaient entraîner une réponse clinique et une régression au moins partielle de la sténose (1,2).

L'étude de cohorte CREOLE menée par le GETAID a inclus 97 malades, tous traités par adalimumab, 61 % étaient en succès thérapeutique à 6 mois défini par l'absence de recours à un traitement systémique, à une dilatation endoscopique ou à une résection chirurgicale, ou à l'absence d'arrêt du traitement pour intolérance (21). Après un suivi médian de 3,8 ans, 45,7 ± 6,6 % des patients qui étaient en succès thérapeutique à la semaine 24 (c'est-à-dire 29 % de l'ensemble de la cohorte) étaient toujours en succès thérapeutique prolongé à 4 ans. Dans l'ensemble de la cohorte, 50,7 % ± 5,3 % des patients n'ont pas subi de résection 4 ans après l'inclusion. Ce travail a permis de bâtir un score simple basé sur 1) l'intensité des symptômes occlusifs, 2) l'association à un traitement immunosuppresseur, 3) des critères morphologiques évalués par une entéro-IRM (absence de fistule, rehaussement tardif après injection de gadolinium et dilatation modérée du grêle en amont de la sténose) (voir tableau 1). Ce score varie entre 0 et 7 points, la probabilité d'un bénéfice de l'adalimumab est très faible en cas de score < 3, bonne en cas de score > 3 et moyenne, en cas de score égal à 3. Ce score permet d'évaluer la réponse au traitement même s'il demande à être validé par des études prospectives.

À la lumière des données de CREOLE, le consensus français a recommandé, pour les patients ayant un score CREOLE > 3, un traitement par anti-TNF et une dilatation endoscopique si la sténose est < 5 cm (14). Chez les patients avec un score CREOLE < 3, une dilatation endoscopique a été recommandée si la sténose est < 5 cm et une intervention chirurgicale si la sténose est > 5 cm. Cependant, la chirurgie ne doit être pratiquée que chez les patients présentant une atteinte de moins de 50 cm de grêle.

Dans le cas particulier **des sténoses très courtes < 5 cm** (le plus souvent post-anastomotique), une dilatation endoscopique est envisageable (14). D'après une revue de la littérature incluant 1 463 patients pour un total de 3 213 procédures, le succès technique était de de 89,1 %, avec une efficacité clinique dans 80,8 % des cas, avec toutefois une chirurgie dans les 2 ans dans 42,9 % des cas (1). Des complications (perforation, sepsis et hémorragies) étaient observées dans 2,8 % des cas (1).

Comme pour les formes purement inflammatoires, l'impact d'un traitement précoce dans l'histoire naturelle de la sténose nécessite d'être évaluée.

Un travail multicentrique et rétrospectif espagnol a inclus des patients présentant une maladie de Crohn sténosante symptomatique recevant leur premier traitement par anti-TNF, et donc jamais traités par biothérapie, endoscopie ou chirurgie (22).

Tableau 1 : Score CREOLE et interprétation d'après (21)

Facteurs	Odds-ratio	p	Nombre de points
Traitement Immunosuppresseur	3,40	0,027	1
Durée des symptômes depuis moins de 5 semaines	4,28	0,036	1
CDOS > 4	4,14	0,018	1
Rehaussement tardif en T1	4,30	0,007	1
Absence de fistule	5,57	0,007	1
Diamètre maximal du grêle en amont de la sténose entre 18 et 29 mm	9,50	0,0001	1
Longueur de sténose < 12 cm	6.04	0,0042	1

Interprétation du score CREOLE : *Probabilité d'un bénéfice de l'adalimumab très faible en cas de score inférieur à 3, bonne en cas de score supérieur à 3 et moyenne, en cas de score égal à 3.*

Tableau 2 : Critères de choix entre le traitement médical ou chirurgical

En faveur du traitement médical	En faveur du traitement chirurgical
Sténose longue ou multifocale	Sténose courte (< 40 cm)
Présence de facteurs de risque de récidive post opératoire - Tabac - Maladie perforante - Résection antérieure	Absence de facteurs de risque de récidive
Facteurs prédictifs de réponses aux anti-TNF : plus de 3 Critères selon l'étude CREOLE	Facteurs prédictifs de réponses aux anti-TNF : moins de 3 Critères selon l'étude CREOLE

L'efficacité du traitement par anti-TNF était définie par un score composite combinant la poursuite de l'anti-TNF sans corticoïdes, sans utilisation de nouvelles biothérapies ou immunomodulateurs, sans hospitalisation, ou intervention chirurgicale ou traitement endoscopique pendant le suivi.

Au total, 262 patients ont été atteints inclus avec une durée médiane d'évolution la maladie de 35 mois. Ils ont reçu soit de l'infliximab (n = 141, 54 %) soit de l'adalimumab (n = 121, 46 %). Le traitement a été efficace chez respectivement 87 % et 73 % des patients après 6 et 12 mois, et demeurait efficace dans 26 % des cas après un suivi médian de 40 mois (IQR, 19-85). Néanmoins, 15 % et 21 % des patients ont été opérés à 1 et 2 ans pour un taux global de chirurgie de 32 %. L'initiation du traitement par anti-TNF dans les 18 premiers mois suivant le diagnostic de la maladie de Crohn ou l'identification de la sténose était associé à une efficacité plus importante (HR 1,62, IC à 95 % 1,18-2,22 ; et HR 1,55, IC à 95 % 1,1-2,23 ; respectivement). Cette large cohorte de patients montre qu'une forte proportion de patients avec une MC iléale sténosante symptomatique peuvent bénéficier d'un traitement par anti-TNF notamment si l'introduction du traitement est précoce.

Maladie fistulisante/perforante

La MC luminale évolue sur un mode fistulisant dans près de 50 % des cas après 10 ans d'évolution (5-7). Une fistule intestinale survient alors sur des lésions muqueuses de MC qui sont généralement associées à une sténose. Le site de la fistule définit l'orifice primaire qui est responsable de complications intrapéritonéales, rétropéritonéales ou pelviennes à type d'abcès, de phlegmon ou de fistule interne, l'organe victime étant alors le siège de l'orifice secondaire. En raison de la sclérolipomatose mésentérique, fréquemment observée après plusieurs années d'évolution, la MC fistulisante se complique exceptionnellement de péritonites généralisées.

Quelle que soit la stratégie thérapeutique utilisée, le consensus d'experts français a proposé dans les cas de MC compliquées d'un abcès intra-abdominal, la démarche thérapeutique suivante : nutrition entérale, prévention des thromboses veineuses profondes par héparine de bas poids moléculaire et une antibiothérapie par voie parentérale (14). Le drainage radiologique et l'ajustement des antibiotiques en fonction des résultats de la culture ne sont recommandés qu'en première ligne si l'abcès intra-abdominal est > 3 cm (14). Une réévaluation morphologique est recommandée par une entéro-IRM après 3 à 4 semaines de traitement et un maintien des antibiotiques jusqu'aux résultats de la réévaluation (14).

L'autre étude GETAID d'importance dans la MC avec abcès, l'essai MICA (23) a inclus 128 patients (dont 117 analysables) avec initialement un abcès abdominal qui a été résolu après une antibiothérapie de 3 à 4 semaines +/- associée à un drainage radiologique et un support nutritionnel. Un traitement par adalimumab était alors initié selon un schéma d'induction puis d'entretien classique. Le succès de l'ADA était défini par : l'absence d'utilisation de corticoïdes après la semaine 12, l'absence de récidive de l'abcès, l'absence de résection intestinale, l'absence de récidive clinique (CDAI > 220 ou HBI > 4 et CRP > 10 mg/L lors de deux visites consécutives) et la poursuite du traitement par adalimumab. Le taux de succès du traitement par ADA (n = 117) était de 74 %. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de succès du traitement étaient : l'absence de tabagisme actif, un taux de CRP bas et un hypersignal en T2 de la paroi de l'intestin à l'initiation de l'adalimumab. Après un suivi de 6 mois, 10 % des patients ont eu une récidive de l'abcès et 10 % ont eu une résection intestinale (23). À noter toutefois que 52 (27 %) des 190 patients initialement sélectionnés ont été exclus en raison de l'absence de résolution de l'abcès. Le consensus français recommande ainsi logiquement un traitement de fond par anti-TNF pour les patients ayant présenté un abcès résolutif sous antibiotiques et/ou drainage percutané (14). Dans les cas où l'abcès est apparu sous anti-TNF, une résection chirurgicale est proposée après disparition de l'abcès si la maladie iléale était < 50 cm et un traitement médicamenteux de deuxième ligne plutôt qu'une intervention chirurgicale si l'atteinte iléale était > 50 cm (14).

Place du traitement chirurgical

Avant de discuter les indications de la chirurgie, les règles suivantes doivent être prises en compte avant d'envisager une chirurgie du grêle en dehors de l'urgence : 1) corriger les carences et une **dénutrition**, 2) discuter l'arrêt et réévaluer le traitement de fond, 3) en cas d'abcès abdominal, un **drainage transcutané** et une antibiothérapie prolongée (3).

Par ailleurs, l'évaluation d'une **récidive post-opératoire** doit entrer dans la stratégie thérapeutique.

Support nutritionnel

Un bilan nutritionnel préopératoire doit être réalisé pour tous les patients atteints de maladie de Crohn nécessitant une intervention chirurgicale. L'optimisation nutritionnelle avant chirurgie, par une nutrition idéalement entérale est recommandée pour tous les patients ayant des carences nutritionnelles (3).

Traitement préopératoire

L'utilisation préopératoire de corticoïdes est associée à un risque accru de complications post-opératoires (3). La diminution des corticoïdes avant la chirurgie doit être considérée afin de limiter les complications postopératoires sans pour autant exacerber les symptômes de la maladie (3).

Traitement de fond

Si l'imputabilité des anti-TNF dans l'apparition de complications post-opératoire a fait débat, les données actuelles et notamment les méta-analyses suggèrent que le traitement préopératoire par les anti-TNF (24), le vedolizumab, ou l'ustekinumab n'augmente pas le risque de complications post-opératoires chez les patients atteints de MC ayant eu une chirurgie abdominale. Ainsi, l'arrêt de ces médicaments avant la chirurgie n'est pas indispensable (3).

Évaluation de la récidive post-opératoire

En dehors de l'éventuelle réticence des patients vis-à-vis de la chirurgie, la récidive post-opératoire, notamment après chirurgie iléo-colique, est un frein à la chirurgie.

Les recommandations d'ECCO définissent les facteurs de risque suivants de rechute post-opératoire clinique : le tabagisme, un antécédent de résection intestinale, l'absence de traitement prophylactique, un phénotype pénétrant au moment de la chirurgie (abcès et/ ou fistule), une atteinte ano-périnéale ainsi que des critères histologiques comme la présence de granulome sur la pièce opératoire et des lésions de pléxite myentérique (4). Ces facteurs figurent dans le tableau 3.

Dans le travail du groupe REMIND, récemment publié, qui a inclus 289 patients, une récidive endoscopique est survenue chez 107 (47 %) patients (25). En analyse multivariée, le sexe masculin (OR = 2,48 [IC95 % 1,40-4,46]), un tabagisme actif lors de la chirurgie (OR = 2,65 [IC95 % 1,44-4,97]) et une résection antérieure (OR = 3,03 [IC95 % 1,36-7.12]) étaient associés à un risque plus élevé de récidive endoscopique. À l'inverse, le traitement par anti-TNF postopératoire diminuait le risque de récidive endoscopique (OR = 0,50 [IC95 % 0,25-0,96]). Ces données confirment les données publiées auparavant.

Afin de réduire le taux de récidive opératoire, une technique récente d'anastomose, après résection iléo-colique, a été décrite par Kono T, chirurgien japonais. Cette anastomose latéro-latérale cousue à la main a la particularité d'inclure uniquement la partie anti-mésentérique du grêle (26,27). Tout d'abord une étude rétrospective a montré que cette anastomose comparativement à une anastomose latérale avec suture mécanique, réduisait significativement un an après chirurgie la récidive endoscopique et le taux de réintervention pour récidive à 5 ans (26).

Une étude prospective randomisée a comparé les résultats de l'anastomose de Kono S à ceux obtenus par une anastomose latérale mécanique conventionnelle (28). Le critère de jugement principal était la récidive endoscopique définie par un score de Rutgeerts >= i2 à 6 mois. Au total, 79 patients atteints de MC iléocolique ont été randomisés dans le groupe anastomose de Kono S (n = 36) ou dans le groupe chirurgie conventionnelle (n = 43). Après 6 mois, une récidive endoscopique était observée dans 22,2 % dans le groupe Kono-S et dans 62,8 % dans le groupe chirurgie conventionnelle [*odds ratio* (OR) 5,91, p < 0,001,]. En analyse par régression logistique, l'anastomose de Kono-S était la seule variable significativement associée à un risque réduit de récidive endoscopique (OR 0,19, P < 0,001). Enfin, une méta-analyse a étudié les données de 676 patients qui ont eu une anastomose de Kono-S (27). La récidive endoscopique après analyse de sensibilité était de 5 % (IC : 0,00-0,15). Les complications étaient rares, avec une incidence de 3 % d'iléus (IC : 0,01-0,05), de 4 % d'occlusion du grêle (IC : 0,01-0,10), de 1 % de fuite anastomotique (IC : 0,00-0,03) et de 10 % d'infection postopératoire (IC : 0,03-0,20). Les données de cette méta-analyse sont largement en faveur de l'anastomose Kono-S chez les patients atteints de MC (27).

Cette nouvelle technique d'anastomose iléo-colique semble prometteuse et devrait permettre d'envisager plus sereinement la chirurgie dans la MC iléale en raison du risque significativement plus faible de récidive endoscopique.

Maladie iléale non sténosante non fistulisante

Les recommandations d'ECCO 2017 pour la chirurgie de la MC publiées en 2018 ne recommandaient pas de résection chirurgicale chez les patients ayant une atteinte iléale courte (<40 cm) inflammatoire non sténosante et non fistulisante (3,4). Deux ans plus tard et après la publication de l'essai L!RIC les dogmes ont bien changé (29,30) ! En effet, le dernier consensus d'ECCO estime qu'une atteinte inflammatoire isolée peut être traitée par une résection iléale laparoscopique (4).

L'essai L!RIC est un essai contrôlé randomisé, ouvert, multicentrique (29 centres aux Pays Bas et en Grande Bretagne) qui a inclus des adultes de 18 à 80 ans atteints de MC iléo-cæcale (non sténosante, non fistulisante) de moins de 40 cm en échec d'un traitement de première ligne (corticо-résistance ou échec des immunosuppresseurs à 3 mois) (30). Les patients ont été randomisés soit dans le groupe anti-TNF soit dans le groupe chirurgie. Le critère de jugement principal était la qualité de vie évaluée par l'IBDQ. L'analyse secondaire incluait une évaluation endoscopique (CDEIS, score Rutgeerts). Entre 2008 et 2015, 73 patients ont été randomisés dans chaque groupe. À 12 mois, l'IBDQ moyen était de 178.1 (171.1-185.0) *vs*. 172 (164.3-179.6) dans les groupes

Tableau 3 : Facteurs prédictifs de récidive post-opératoire

- Tabagisme actif
- Antécédent de résection intestinale
- Absence de traitement prophylactique
- Phénotype pénétrant au moment de la chirurgie (abcès et/ ou fistule)
- Atteinte ano-périnéale
- Critères histologiques : présence de granulomes sur la pièce opératoire ou des lésions de pléxite myentérique

chirurgie et IFX (p = 0.25). Il a été noté 4 complications chirurgicales sévères et 2 effets secondaires graves dans le groupe IFX. La rémission endoscopique était de 84 % dans le groupe IFX et 79 % dans le groupe chirurgie. L'analyse économique était en faveur de la chirurgie (-8 931 € à 12 mois). Les auteurs ont, dans un deuxième temps, collecté des données de suivi à long terme pour 134 (94 %) des 143 patients inclus dans l'essai LIR!C, dont 69 dans le groupe résection et 65 dans le groupe infliximab (29). Le suivi médian était de 63,5 mois (IQR 39,0-94,5). Dans le groupe résection, 18 (26 %) des 69 patients ont commencé un traitement anti-TNF et aucun n'a eu une deuxième résection ; 29 (42 %) patients du groupe résection n'ont pas eu de nouvelle biothérapie liée à la maladie, bien que 14 (48 %) de ces patients avaient reçu un traitement immunosuppresseur prophylactique. Dans le groupe infliximab, 31 (48 %) des 65 patients ont eu une résection iléale, et les 34 autres patients ont maintenu, changé ou intensifié le traitement par anti-TNF. La durée de l'effet du traitement était similaire dans les deux groupes, avec une durée médiane sans traitement supplémentaire lié à la maladie de Crohn de 33 mois (IC à 95 % 15·1-50·9) dans le groupe résection et de 34 mois (0·0-69·3) dans le groupe infliximab (log-rank p = 0,52). Dans les deux groupes, le traitement par un immunosuppresseur, en plus du traitement initial, était associé à la durée de l'effet du traitement (*hazard ratio* pour le groupe de résection 0,34 [IC à 95 % 0,16-0,69] et pour le groupe infliximab 0,49 [0·26-0·93]).

On peut retenir de ces études que : 1) il n'y a pas de différence significative à un an concernant la qualité de vie (critère principal de l'étude), 2) au suivi à 63,5 mois, dans le groupe des patients opérés, moins de recours au traitement comparatif (IFX), 26 % alors que 48 % des patients du groupe IFX ont dû être opérés. À la lumière de ces résultats, une résection iléo-caecale laparoscopique peut être envisagée en première intention chez les patients ayant une iléite terminale peu étendue (< 40 cm) non fistulisante ni sténosante en échec d'une première ligne de traitement conventionnel.

Maladie iléale sténosante

Une occlusion intestinale aiguë causée par une sténose inflammatoire ou fibreuse doit être initialement traitée par des mesures conservatrices. Une chirurgie en urgence est indiquée dans les rares cas d'occlusion intestinale complète, ou en cas de suspicion d'ischémie intestinale (4). En cas d'occlusion intestinale partielle ne répondant pas au traitement médical, la chirurgie peut généralement être programmée après une optimisation notamment de l'état nutritionnel (4).

À noter dans quelques études qu'une résection précoce, soit au moment du diagnostic, soit peu de temps après le diagnostic était associée à une rémission clinique plus longue, une diminution du risque de chirurgie à répétition et une diminution globale de l'exposition aux corticoïdes et aux biothérapies (1). Cependant, ces données nécessitent d'être confirmées par des études randomisées chirurgie *versus* biothérapie comme dans l'étude L!RIC.

Maladie iléale fistulisante

Les abcès intra-abdominaux doivent être traités initialement par des antibiotiques associés à un drainage percutané quand l'abcès mesure plus de 3 cm (4,14). Une chirurgie en urgence n'est indiquée qu'en l'absence de réponse au traitement ou lorsque que le drainage percutané n'est pas réalisable pour les abcès de plus de 3 cm (4,14). La place des anti-TNF se précise notamment après la publication de l'essai MICA (23).

Conclusion

Si la maladie de Crohn iléale inflammatoire évolue majoritairement vers une forme compliquée sténosante ou fistulisante, les biothérapies pourraient moduler de façon significative cette évolution surtout si elles sont débutées précocement. Les dogmes, pour certains pas si anciens, selon lesquels la maladie de Crohn iléale inflammatoire relève d'un traitement médical et la maladie de Crohn sténosante ou fistulisante relève d'un traitement chirurgical ont été bouleversés. En effet, l'option chirurgical peut être envisagée au cours de la MC inflammatoire chez certains patients tandis qu'un traitement par une biothérapie (principalement les anti-TNF) peut être envisagé au cours de la MC sténosante et dans la maladie de Crohn fistulisante.

Références

1. El Ouali S, Click B, Holubar SD, Rieder F. Natural history, diagnosis and treatment approach to fibrostenosing Crohn's disease. United European Gastroenterol J. 2020 Apr;8(3):263–70.
2. Lu C, Baraty B, Lee Robertson H, Filyk A, Shen H, Fung T, *et al*. Systematic review: medical therapy for fibrostenosing Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2020 Jun;51(12):1233–46.
3. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, *et al*. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. J Crohns Colitis. 2020 Feb 10;14(2):155–68.
4. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, Serclova Z, Zmora O, Luglio G, *et al*. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. Journal of Crohn's and Colitis [Internet]. 2017 May 11 [cited 2021 Oct 3]; Available from: https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-lookup/doi/10.1093/ecco-jcc/jjx061
5. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel J-F, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. Am J Gastroenterol. 2010 Feb;105(2):289–97.
6. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, *et al*. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2002 Jul;8(4):244–50.
7. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. Gut. 2001 Dec;49(6):777–82.
8. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. Gastroenterology. 2010 Oct;139(4):1147–55.
9. Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskas L, Kievit HAL, Andersen KW, Andersen V, *et al*. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. Gut. 2019 Mar;68(3):423–33.
10. Lo B, Vester-Andersen MK, Vind I, Prosberg M, Dubinsky M, Siegel CA, *et al*. Changes in Disease Behaviour and Location in Patients With Crohn's Disease After Seven Years of Follow-Up: A Danish Population-based Inception Cohort. J Crohns Colitis. 2018 Feb 28;12(3):265–72.
11. Pariente B, Torres J, Burisch J, Arebi N, Barberio B, Duricova D, *et al*. Validation and Update of the Lémann Index to Measure Cumulative Structural Bowel Damage in Crohn's Disease. Gastroenterology. 2021 Sep;161(3):853-864.e13.

12. Fiorino G, Bonifacio C, Allocca M, Danese S. Impact of therapies on bowel damage in Crohn's disease. United European Gastroenterol J. 2020 May;8(4):410–7.

13. Bodini G, Giannini EG, De Maria C, Dulbecco P, Furnari M, Marabotto E, *et al*. Anti-TNF therapy is able to stabilize bowel damage progression in patients with Crohn's disease. A study performed using the Lémann Index. Dig Liver Dis. 2017 Feb;49(2):175–80.

14. Amiot A, Bouguen G, Bonnaud G, Bouhnik Y, Hagege H, Peyrin-Biroulet L, *et al*. Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: Update of a French national consensus. Dig Liver Dis. 2021 Jan;53(1):35–43.

15. Dulai PS, Singh S, Vande Casteele N, Boland BS, Rivera-Nieves J, Ernst PB, *et al*. Should We Divide Crohn's Disease Into Ileum-Dominant and Isolated Colonic Diseases? Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Dec;17(13):2634–43.

16. Berg DR, Colombel J-F, Ungaro R. The Role of Early Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2019 Nov 14;25(12):1896–905.

17. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Aug;48(4):394–409.

18. Rivière P, D'Haens G, Peyrin-Biroulet L, Baert F, Lambrecht G, Pariente B, *et al*. Location but Not Severity of Endoscopic Lesions Influences Endoscopic Remission Rates in Crohn's Disease: A Post Hoc Analysis of TAILORIX. Am J Gastroenterol. 2021 Jan 1;116(1):134–41.

19. Colombel J-F, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rutgeerts P, Tang KL, *et al*. Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Apr;41(8):734–46.

20. Faleck DM, Winters A, Chablaney S, Shashi P, Meserve J, Weiss A, *et al*. Shorter Disease Duration Is Associated With Higher Rates of Response to Vedolizumab in Patients With Crohn's Disease But Not Ulcerative Colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Nov;17(12):2497-2505.e1.

21. Bouhnik Y, Carbonnel F, Laharie D, Stefanescu C, Hébuterne X, Abitbol V, *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 Jan;67(1):53–60.

22. Rodríguez-Lago I, Hoyo JD, Pérez-Girbés A, Garrido-Marín A, Casanova MJ, Chaparro M, *et al*. Early treatment with anti-tumor necrosis factor agents improves long-term effectiveness in symptomatic stricturing Crohn's disease. United European Gastroenterol J. 2020 Nov;8(9):1056–66.

23. Pineton de Chambrun G, Pariente B, Seksik P, Altwegg R, Vuitton L, Stefasnescu C, *et al*. Adalimumab for patients with Crohn's disease complicated by intra-abdominal abscess: a multicentre, prospective, observational cohort study. J Crohns Colitis. 2019 Jan 25;13(Supplement_1):S616.

24. Xu Y, Yang L, An P, Zhou B, Liu G. Meta-Analysis: The Influence of Preoperative Infliximab Use on Postoperative Complications of Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis. 2019 Jan 10;25(2):261–9.

25. Auzolle C, Nancey S, Tran-Minh M-L, Buisson A, Pariente B, Stefanescu C, *et al*. Male gender, active smoking and previous intestinal resection are risk factors for post-operative endoscopic recurrence in Crohn's disease: results from a prospective cohort study. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Nov;48(9):924–32.

26. Kono T, Fichera A, Maeda K, Sakai Y, Ohge H, Krane M, *et al*. Kono-S Anastomosis for Surgical Prophylaxis of Anastomotic Recurrence in Crohn's Disease: an International Multicenter Study. J Gastrointest Surg. 2016 Apr;20(4):783–90.

27. Ng CH, Chin YH, Lin SY, Koh JWH, Lieske B, Koh FH-X, *et al*. Kono-S anastomosis for Crohn's disease: a systemic review, meta-analysis, and meta-regression. Surg Today. 2021 Apr;51(4):493–501.

28. Luglio G, Rispo A, Imperatore N, Giglio MC, Amendola A, Tropeano FP, *et al*. Surgical Prevention of Anastomotic Recurrence by Excluding Mesentery in Crohn's Disease: The SuPREMe-CD Study - A Randomized Clinical Trial. Ann Surg. 2020 Aug;272(2):210–7.

29. Stevens TW, Haasnoot ML, D'Haens GR, Buskens CJ, de Groof EJ, Eshuis EJ, *et al*. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: retrospective long-term follow-up of the LIR!C trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Oct;5(10):900–7.

30. Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, Gardenbroek TJ, Bossuyt PMM, Hart A, *et al*. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017 Nov;2(11):785–92.

5

Les cinq points forts

- L'histoire naturelle de la maladie de Crohn iléale à 10 ans est caractérisée par une évolution sténosante ou perforante dans près de 75 % des cas.
- Les biothérapies débutées précocement dans les deux ans suivant le diagnostic semblent modifier l'histoire naturelle de la maladie.
- Les formes iléales inflammatoires non compliquées répondent habituellement au traitement médical. Le traitement chirurgical est une alternative envisageable pour des atteintes inférieures à 40 cm.
- L'indication du traitement par anti-TNF des formes iléales sténosantes peut être guidée par les critères cliniques et radiologiques du score CREOLE.
- Après disparition de l'abcès sous antibiothérapie et ou drainage, les formes iléales perforantes peuvent être traitées par anti-TNF.

Quel traitement proposer après échec d'une première ligne de biothérapie dans la rectocolite hémorragique ?

Stéphane NANCEY

Service d'Hépato-Gastroentérologie, CH Lyon-Sud, Hospices Civils de Lyon, 165 chemin du Grand Revoyet, 69310 Pierre Bénite, Université Claude Bernard Lyon 1 et INSERM U1111-CIRI, Lyon

stephane.nancey@chu-lyon.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les traitements médicamenteux disponibles en seconde ligne et leurs résultats
- Connaître les stratégies thérapeutiques à privilégier en fonction du patient et de sa première ligne thérapeutique
- Connaître les données disponibles sur les associations médicamenteuses

LIENS D'INTÉRÊTS

Contrats de recherches, honoraires d'orateurs, advisory board, consultants auprès des entreprises suivantes: Takeda, MSD, Pfizer, Abbvie, Janssen, Tillots, HAC Pharma, Novartis, Amgen, Sanofi, Biogen, Roche, Sandoz, Celltrion

MOTS-CLÉS

rectocolite hémorragique ;
biothérapie ;
tofacitinib.

Introduction

L'arsenal thérapeutique disponible dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) en poussée modérée à sévère s'est considérablement enrichi ces dernières années avec l'obtention du remboursement de nouvelles biothérapies (védolizumab, ustékinumab) et d'une nouvelle petite molécule (tofacitinib) s'ajoutant aux trois anti-TNF déjà disponibles (infliximab, adalimumab et golimumab) (tableau 1). De plus, les biothérapies infliximab et védolizumab jusqu'alors administrées exclusivement par voie intraveineuse sont désormais également disponibles par voie sous-cutanée. Les résultats de l'essai contrôlé randomisée en face-à-face VARSITY comparant l'adalimumab au védolizumab ont permis l'obtention du remboursement du védolizumab en première ligne de traitement, bouleversant ainsi la stratégie thérapeutique dans la RCH. Le libellé de la commission de transparence propose le vedolizumab dans le traitement de la RCH active en poussée modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par un anti-TNF. Le choix de la première ligne de traitement dans la RCH est important puisque, quel que soit le traitement considéré, la probabilité de réponse aux lignes ultérieures est réduite. Etant donné l'augmentation du recours aux biothérapies dans la RCH en échec des traitements conventionnels (≈20 % sous anti-TNF au cours des 5 premières années) et la fréquence des échecs d'une première ligne, le choix du traitement de 2e ligne constitue une problématique fréquente en pratique courante. L'échec d'une première ligne de biothérapie dans la RCH survient en raison d'une non-réponse primaire ou d'un échappement secondaire avec perte de réponse progressive ou parfois à cause d'une intolérance (allergie, infections à répétition, effet paradoxal cutané pour les anti-TNF, exacerbation de manifestations extra-intestinales sous vedolizumab). Actuellement, 2 situations peuvent donc être distinguées : les patients avec une RCH en échec d'une première ligne d'anti-TNF ou de vedolizumab. À ce jour, nous ne disposons pas dans la RCH de données avec un niveau de preuve élevé (pas d'étude randomisée comparant les différents traitements disponibles) pour guider la décision du choix thérapeutique de seconde ligne. Dans cette situation d'échec à une première ligne de biothérapie, nous disposons d'études comparatives indirectes avec des séries utilisant des scores de propension et des analyses systématiques de la littérature avec méta-analyses « en réseau » qui peuvent aider le clinicien dans son choix mais l'interprétation des résultats de ces études doit néanmoins être prudente. Les algorithmes de traitement de la RCH reposent donc largement sur des avis d'experts plutôt que sur des données de niveaux de preuve élevés. Le choix d'une 2e ligne de traitement après

échec d'une première biothérapie est donc une situation complexe pour le clinicien en l'absence de recommandations à ce jour. Ce choix doit être personnalisé pour chaque patient et intégrer différents facteurs incluant i) l'efficacité thérapeutique évaluée si possible à partir de données de vie réelle ou à défaut de comparaison indirecte ; ii) la tolérance et l'innocuité ; iii) la préférence, l'observance et l'acceptabilité du patient ; iv) l'expérience du prescripteur.

L'échec d'un traitement par biothérapie en première ligne constitue la principale cause d'arrêt du traitement, soit par manque d'efficacité soit en lien avec la survenue d'un effet secondaire. Avant d'envisager un changement de traitement, il est nécessaire de contrôler l'observance au traitement, que les symptômes soient bien en rapport avec une pathologie inflammatoire, et l'absence de surinfection notamment par la réalisation d'une coproculture avec recherche de la toxine de *C difficile*. La non-réponse primaire à une biothérapie, définie comme l'absence d'amélioration clinique et/ou l'échec du sevrage des corticoïdes évalué entre 4 et 8 semaines après l'induction de la biothérapie associée à la persistance de signes inflammatoires et idéalement à des taux résiduels de bio-médicaments adéquates sans anticorps anti-biomédicament détectable représente un événement fréquent dans la RCH (29 % avec l'infliximab, 56 % avec l'adalimumab) (1,2). La perte de réponse progressive sous biothérapie concerne des patients ayant initialement répondu à l'induction mais présentant au décours de la phase d'entretien la réapparition de symptômes associés à des stigmates objectifs d'inflammation en l'absence de surinfection. La perte de réponse sous anti-TNF est fréquente et a été estimée dans une méta-analyse avec revue systématique poolant 39 études de patients sous adalimumab et 16 études de patients sous infliximab (3). Le risque annuel de perte de réponse était de 20,3 % et 13,0 % par patients année, respectivement pour l'adalimumab et l'infliximab. Une méta-analyse a aussi récemment estimé la perte de réponse sous védolizumab dans la RCH à 39,8 pour 100 patients/année (4). Dans cette situation d'échappement thérapeutique, une optimisation du traitement par l'intensification de dose avec augmentation de la posologie pour les anti-TNF et/ou raccourcissement de l'intervalle entre deux administrations pour les anti-TNF et le védolizumab est souvent envisagée en première intention. Quelle que soit la biothérapie considérée, l'optimisation du traitement concerne plus d'un patient sur deux. Dans la situation d'échappement secondaire sous anti-TNF, le dosage des marqueurs pharmacologiques incluant les taux résiduels anti-TNF et les anticorps anti-biomédicament anti-TNF sont utiles pour comprendre le mécanisme de la perte de réponse et guider la décision. En effet, en cas de perte de réponse par mécanisme immunogène, le switch vers un autre anti-TNF en combothérapie avec un immunosuppresseur (thiopurines ou methotrexate), voire plus rarement l'ajout d'un traitement immunosuppresseur pour inverser, si possible, l'immunisation sont à privilégier tandis qu'en cas d'échec pharmacodynamique avec des taux résiduels élevés d'anti-TNF sans immunisation, un changement de classe thérapeutique (swap) est certainement l'option la plus raisonnable (5).

De quels traitements médicamenteux dispose-t-on et quels sont leurs résultats en seconde ligne ?

Les traitements, incluant biothérapies (anti-TNF, vedolizumab, ustekinumab) et petite molécule (tofacitinib) disponibles en seconde ligne après échec d'une première ligne de biothérapie dans la RCH sont résumés dans le tableau 1. Dans cette situation, peu de données d'efficacité sont disponibles. L'analyse en sous-groupe de l'étude pivot ULTRA 2 évaluant l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab dans la RCH en poussée modérée à sévère rapporte des taux de rémission peu différents à la fin de l'induction évaluée à la semaine 8 (9,2 % *versus* 6,9 %, respectivement sous adalimumab et placebo) chez les patients en échec d'un traitement antérieur par l'infliximab (6). Une revue systématique de la littérature a

Tableau 1 : Liste des traitements (biothérapies et petites molécules) disponibles dans la RCH

Traitement classe	Voie d'administration	Schéma d'induction	Schéma d'entretien	Optimisation
INFLIXIMAB* Anti-TNF	**Intra-veineuse Sous-cutanée**	5 mg/kg aux semaines 0 et 2	5 mg/kg à la semaine 6 puis toutes les 8 semaines 120 mg / 14 jours	10 mg/kg toutes les 4 semaines
ADALIMUMAB* Anti-TNF	**Sous-cutanée**	160 mg S0 et 80 mg S2	40 mg tous les 14 jours	40 mg / semaine ou 80 mg/ 14 jours
GOLIMUMAB Anti-TNF	**Sous-cutanée**	200 mg à S0 puis 100 mg à S2	Puis 50-100 mg (selon poids) toutes les 4 semaines	100 mg / 2 semaines
VEDOLIZUMAB Anti-intégrine $\alpha4\beta7$	**Intra-veineuse Sous-cutanée**	300 mg à S0 et S2	300 mg à S6 puis toutes les 8 semaines 108 mg / 14 jours	300 mg / 4 semaines
USTEKINUMAB Anti-interleukin 12/23 (p40)	**Intra-veineuse Sous-cutanée**	6 mg / kg à S0	90 mg / 8 semaines	90 mg / 4 semaines
TOFACITINIB Inhibiteur Janus kinase 1 et 3	**Orale**	10 mg 2 x / jour	5 mg 2 x / jour	10 mg 2 x /jour

**Disponibles en princeps et biosimilaires*

aussi identifié 8 études rapportant les données d'efficacité d'un traitement par adalimumab après échec d'infliximab dans la RCH. Ces études très hétérogènes qui ont des durées de suivi et des délais d'évaluation des résultats variables rapportent des taux de rémission compris entre 0 à 25 % à l'induction d'adalimumab évaluée entre les semaines 4 et 12 et de 10 à 50 % à un an de traitement (7). Dans une étude de cohorte incluant 73 patients avec une RCH en échec d'infliximab et traités par adalimumab, les taux de réponse clinique à la semaine 12 et 52 étaient respectivement de 75 % et 52 % avec la réponse au traitement antérieur par l'infliximab comme prédicteurs de réponse ultérieur à l'adalimumab aux semaines 12 et 52 (8). *A contrario,* les taux de réponse clinique sous adalimumab étaient de 36 % en cas de non-réponse primaire sous infliximab au préalable et de 83 % en cas de réponse suivi d'un d'échec à l'infliximab pour un autre motif (perte de réponse secondaire, intolérance). Dans les essais pivots GEMINI de phase III, l'efficacité du vedolizumab a été comparée dans une analyse post-hoc chez les patients préalablement exposés ou non aux anti-TNF avec des résultats d'efficacité supérieurs chez les patients naïfs. Ainsi les taux de réponse à l'induction aux semaines 6 chez les patients avec une RCH en échec des anti-TNF étaient sous vedolizumab et placebo de 39,0 % et 20,6 %, respectivement (RR=1.9) et à la semaine 52 de 36,1 % et 5,3 % (RR=6.6) (9). Le traitement par vedolizumab par voie sous cutanée a récemment été démontré aussi efficace et bien toléré que la voie intra-veineuse et est désormais disponible permettant ainsi aux patients qui le souhaitent un traitement à domicile (10). Chez les patients en échec d'infliximab et recevant soit l'adalimumab soit le vedolizumab en seconde ligne, les taux de rémission clinique et de réponse endoscopique n'étaient pas différents. Une étude rétrospective, multicentrique incluant 12 centres du GETAID a récemment comparé l'efficacité et la tolérance du védolizumab à celle de l'infliximab chez les patients avec une RCH en échec d'un premier anti-TNF sous cutané (69 % sous adalimumab, 31 % sous golimumab) (11). Les principales raisons d'échec de l'anti-TNF sous-cutané étaient la non-réponse primaire chez 72 % des patients et la perte de réponse secondaire chez 24 % d'entre eux. Le principal critère de jugement était la rémission clinique évaluée par le score Mayo partiel ≤ 1 à la semaine 14. Parmi les 225 patients inclus dans l'étude, 154 patients avaient été traités par infliximab et 71 patients par vedolizumab. Les taux de rémission clinique à la semaine 14 étaient significativement supérieurs chez les patients sous vedolizumab comparés à ceux sous infliximab (49 % *versus* 26 %, respectivement ; p=0.001). De plus, 5 patients dans le groupe infliximab ont présenté un effet indésirable sévère. Avec un suivi médian de 115 mois, les taux de survie sans interruption de traitement à 1 et 3 ans étaient significativement différents de 86 % et 69 % dans le bras infliximab et de 97 % et 91 % dans le groupe vedolizumab, respectivement (p<0.01) (11). Une étude rétrospective comparant l'efficacité d'un traitement par infliximab à celle du vedolizumab chez des patients avec une RCH en échec d'adalimumab a récemment été présentée au congrès de l'UEGW (12). Ce travail, réalisé à partir d'une grande base de données multicentriques britanniques, a comparé la survie avec maintien du traitement chez 66 patients sous infliximab et 157 patients sous vedolizumab avec une durée médiane de suivi de 12 mois. Un score de propension a été appliqué pour rendre comparable les 2 groupes de patients. Les différents facteurs de confusions potentiels pris en compte dans le score de propension incluaient le genre, l'âge, l'ancienneté et la sévérité de la RCH, la présence de manifestations extra-intestinales, la prise d'immunosuppresseurs concomitantes, et le type d'échec à l'adalimumab. Après pondération de ces covariables, un succès au traitement de seconde ligne après échec d'adalimumab était plus important chez les patients traités par vedolizumab comparé à ceux sous infliximab (Log-Rank p <0.001) et significativement plus fréquent quel que soit le traitement (infliximab p=0.001 ; vedolizumab p=0.009) en cas d'échappement secondaire qu'en cas de non-réponse primaire à l'adalimumab. En dépit des limites liées à son caractère rétrospectif et au choix des paramètres intégrés dans le score de propension, cette étude suggère dans la RCH une supériorité du vedolizumab comparé à l'infliximab après échec d'un traitement par adalimumab. La meilleure séquence thérapeutique comparant les anti-TNF (infliximab/adalimumab) initiaux suivis du vedolizumab en seconde ligne ou vice et versa a été analysée à partir de données rétrospectives issues de 10 hôpitaux britanniques (88 patients RCH sous vedolizumab et 39 sous anti-TNF en 2e ligne). À un an, une grande majorité (89 %) des patients avec la séquence anti-TNF puis vedolizumab poursuivaient le vedolizumab contre seulement 42 % des patients avec la séquence inverse (vedolizumab initial suivi d'anti-TNF) poursuivaient les anti-TNF (p<0.011). Les taux de colectomie et de rémission clinique sans corticoïdes étaient dans cette étude aussi en faveur de la séquence anti-TNF suivis du vedolizumab (13). Une étude suédoise en population à partir de données de registres en santé a comparé chez 202 patients avec une RCH en échec d'une première ligne d'anti-TNF (2/3 sous infliximab, 1/3 sous adalimumab, golimumab) l'efficacité d'une seconde ligne de traitement par vedolizumab ou anti-TNF. Ce travail n'a, quant à lui, pas mis en évidence de différence statistiquement significative en terme de persistance sous traitement, de colectomie, d'hospitalisation, ou de recours aux corticoïdes (14). Une étude prospective, randomisée, multicentrique du GETAID est actuellement en cours pour évaluer la meilleure stratégie sous biologiques chez les patients avec une RCH en échec (échec primaire ou perte de réponse secondaire) à un premier anti-TNF administré par voie sous cutanée (golimumab ou adalimumab) et notamment de comparer si en 2e ligne la thérapie ciblée vedolizumab est réellement supérieure dans cette situation à l'infliximab. L'ustekinumab, un anticorps ciblant la sous unité p40 commune à l'interleukin (IL)-12/ IL-23 a également été démontré efficace pour induire et maintenir la rémission clinique dans la RCH en poussée modérée à sévère à l'occasion de son programme développement UNIFI. Le taux de rémission clinique, définie comme un score Mayo ≤ 2 et aucun sous score individuel > 1, à l'induction évalué à la semaine 8 était de 9.5 %, 19.9 % et 18.6 %, respectivement sous placebo, ustekinumab 130 mg et 6 mg/kg chez les patients préalablement exposés aux anti-TNF (p=0.012). Les taux de rémission endoscopique à la

semaine 8 dans cette population étaient de 6.8 %, 18.3 % et 1.1 %, respectivement sous placebo, ustekinumab 130 mg et 6 mg/kg et plus réduits comparés aux patients RCH jamais exposés aux anti-TNF (15). Chez les patients répondeurs à l'induction d'ustekinumab et randomisés en 3 bras placebo, ustekinumab à la dose de 90 mg toutes les 8 ou toutes les 12 semaines, les taux de rémission clinique évalués à la semaine 44 dans la population de patients RCH en échec préalable aux anti-TNF étaient de 17 %, 39.6 % et 22.9 %, respectivement ($p<0.001$). Une étude multicentrique de cohorte a récemment rapporté les résultats d'efficacité et de tolérance en vie réelle d'un traitement d'induction par ustekinumab dans la RCH. Parmi les 103 patients inclus, la grande majorité avaient été préalablement exposés aux anti-TNF (échec d'une 1re ligne chez un tiers, plusieurs lignes chez les 2/3 de patients restants) (16). Dans cette série, les taux de réponse clinique, rémission clinique et rémission clinique sans corticoïdes après une induction sous ustekinumab étaient respectivement de 53 %, 40 % et 35 %. Près de 10 % des patients interrompaient le traitement et une intensification de dose par ustekinumab 90 mg/4 semaines était rapportée chez 15 % des patients. Les résultats des essais randomisés multicentriques OCTAVE ayant évalué l'efficacité et la tolérance du tofacitinib, inhibiteur des Janus kinases 1 et 3, chez les patients adultes souffrant de RCH en poussée modérée à sévère rapportent une efficacité du tofacitinib pour induire et maintenir une rémission dans la RCH. En cas d'échec antérieur aux anti-TNF, les taux de rémission (score Mayo total ≤ 2 sans sous-score > 1 et sous-score hémorragique de 0) étaient de 11 %, 24 % et 37 % et de cicatrisation muqueuse de 12 %, 30 % et 40 %, respectivement sous placebo, 10 mg et 20 mg par jour (17). À partir de ces résultats, la commission de transparence a conclu en mars 2019 à un service médical rendu du tofacitinib jugé important chez les patients avec une RCH en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) au traitement conventionnel et aux anti-TNF. Une étude récente rassemblant l'ensemble des données d'efficacité issues du programme de développement du tofacitinib dans la RCH, incluant les études d'entretien et d'extension en ouvert confirme l'efficacité du tofacitinib comparé au placebo dans la RCH chez les patients préalablement exposés ou non aux anti-TNF (avec des résultats similaires chez les patients exposés à une ou plusieurs lignes d'anti-TNF) en termes de réponse clinique, de rémission, et d'amélioration endoscopique. De façon intéressante, l'efficacité du tofacitinib n'était pas non plus différente selon le type d'échec aux anti-TNF (non réponse primaire *vs.* perte de réponse) (18). Des données d'efficacité du tofacitinib en vie réelle sont également désormais disponibles. Ainsi dans une série rétrospective multicentrique française rassemblant 38 patients avec une RCH réfractaire (tous au moins en échec d'anti-TNF et du vedolizumab), la survie sans colectomie était de 70 % à la semaine 48 et le taux de rémission clinique sans corticoïdes de 34 % (19). Une cohorte prospective néerlandaise incluant 123 patients avec une RCH active [en échec aux anti-TNF (95 %) et au vedolizumab (62 %)] débutant un traitement par tofacitinib ont été suivis en médiane 24 semaines. Près d'un patient sur 5 étaient rémission clinique et biologique sans corticoïdes à la semaine 24 et 21 % une rémission endoscopique (Mayo 0) à la semaine 12. L'exposition antérieure au vedolizumab était néanmoins associée à des résultats cliniques moins favorables (20). Une analyse systématique de la littérature, à partir d'essais randomisés pivots, a analysé si les 3 principales raisons d'un échec à un traitement anti-TNF de 1re ligne (non-réponse primaire, perte de réponse secondaire et intolérance) conditionnaient, de façon différentielle, l'efficacité des biothérapies non anti-TNF ultérieures (21). Tandis que l'efficacité de l'ustekinumab était similaire après échec d'un premier anti-TNF par perte de réponse ou par intolérance, son efficacité était réduite d'environ 25 % chez les patients ayant présenté au préalable une non-réponse primaire aux anti-TNF. Contrairement à l'ustekinumab, l'efficacité du vedolizumab en seconde ligne de traitement était similaire en cas de non-réponse primaire comparée à celle chez les patients avec une perte de réponse ou une intolérance sous anti-TNF.

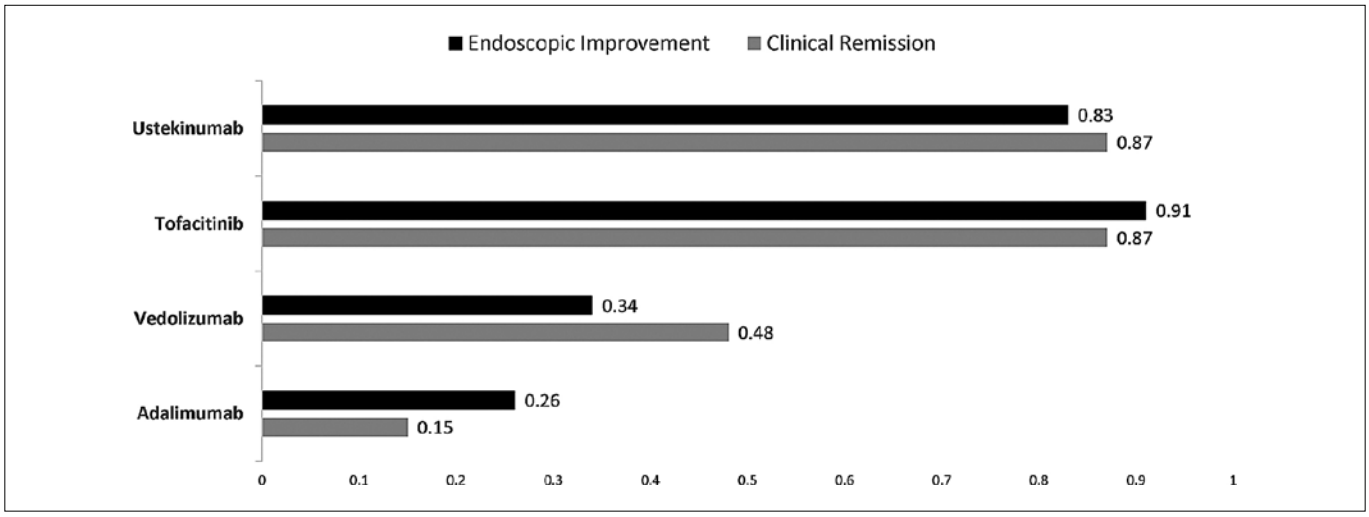
À ce jour, aucune comparaison directe sous forme d'étude randomisée contrôlée en face à face évaluant les différentes options thérapeutiques n'est disponible en seconde ligne et la séquence thérapeutique optimale en termes d'efficacité n'est pas déterminée clairement à ce jour. En revanche, nous disposons de méta-analyse « en réseau » correspondant à une méthode statistique permettant de déterminer l'efficacité relative de l'ensemble des traitements, y compris pour les comparaisons qui n'ont pas été évaluées dans un ECR. La valeur de la surface sous la courbe de probabilités de rang cumulées (SUCRA = *surface under the cumulative ranking*) correspond à la probabilité pour chaque traitement d'être parmi les meilleurs du réseau. Ainsi, plus la valeur de SUCRA est grande, plus la probabilité pour un traitement d'être le plus efficace du réseau est forte. Fumery *et al.* ont ainsi comparé l'efficacité des traitements de seconde ligne (vedolizumab, adalimumab, tofacitinib) à partir de 4 essais regroupant 967 patients atteints de RCH en poussée modérée à sévère précédemment exposés à l'infliximab (22). Le niveau de preuve d'une efficacité contre placebo, en deuxième ligne, pour induire une rémission clinique était élevé pour le tofacitinib et faible pour le vedolizumab et l'adalimumab. Le tofacitinib était le mieux classé (SUCRA, 0.96) suivi par le vedolizumab (SUCRA, 0.62) et l'adalimumab (SUCRA, 0.31) (22). Sept études sous forme de méta-analyses en réseau comparant de manière indirecte l'efficacité respective de différentes biothérapies et du tofacitinib chez les patients RCH en échec d'anti-TNF sont disponibles (tableau 2) (22-28). En dépit de l'hétérogénéité de ces études, l'ustekinumab et le tofacitinib constituent les 2 traitements avec un bénéfice clinique plus important pour induire une rémission clinique et une amélioration des lésions endoscopiques, après échec d'une première ligne d'anti-TNF (figure 1). Grâce à ces comparaisons indirectes, si l'on estime à 3 % la capacité d'un placebo à induire la rémission clinique après échec d'une première biothérapie, les probabilités pour l'adalimumab, le vedolizumab, le tofacitinib et l'ustekinumab étaient de 3.2 %, 5.6 %, 26.9 % et 26.3 %, respectivement. De même les probabilités d'induire une amélioration endoscopique étaient de 15 %, 16.3 %, 17.7 %, 45.4 % et 39.1 %, respectivement pour le placebo, adalimumab, vedolizumab, tofacitinib et ustekinumab. À partir de ces comparaisons indirectes, une

Tableau 2 : Données comparatives de l'efficacité des traitements issues des différentes revues systématiques avec méta-analyses en réseau dans la RCH en échec des anti-TNF

Auteurs	Types d'études Effectif (N)	Traitement référence	Comparateurs	Résultats
Vickers A, *et al* PLOS One 2016	7 ERC (induction) 4 ERC (entretien)	Placebo ADA	ADA VDZ	**Induction :** **ADA :** Rem clin (OR=1.37) / Rep clin (OR=1.43) / Rep endo (OR=1.09) **VDZ :** Rem clin (OR=3.66) / Rep clin (OR=2.5) / Rep endo (OR=1.70) **Phase d'entretien :** **ADA :** Rem clin (OR=3.60) / Rep clin (OR=2.47) / Rep endo (OR=1.36) **VDZ :** Rem clin (OR=12.14) / Rep clin (OR=4.89) / Rep endo (OR=9.09) **Induction :** **VDZ :** Rem clin (OR=2.72) / Rep clin (OR=1.74) / Rep endo (OR=1.56) **Entretien :** **VDZ :** Rem clin (OR=3.40) / Rep clin (OR=2.04) / Rep endo (OR=6.72)
Singh S, *et al.* Aliment Pharmacol Ther 2018	4 ERC N=967	Placebo	TOFA	**Induction :** **TOFA :** Rem clin (OR=11.88) / Rep endo (OR=4.71) /SUCRA 0.96 **VDZ :** Rem clin (OR=3.30) / Rep endo (OR=1.69) / SUCRA 0.62 **ADA :** Rem clin (OR=1.36) / Rep endo (OR=1.10 / SUCRA 0.31
Singh S, *et al.* Aliment Pharmacol Ther 2018	6 ERC N=1606	Placebo	VDZ ADA USTEK	**Induction :** **UST :** Rem clin (OR=2.58) / SUCRA 0.71 **ADA :** Rem clin (OR=3.57) / SUCRA 0.91 **VDZ :** Rem clin (OR=1.53) / SUCRA 0.35
Welty M, *et al.* Current Medical Research and Opinion 2020	4 ERC	UST	ADA TOFA VDZ	**Induction + entretien (à un an):** **ADA :** Rem clin (OR=1.71) / NNT=8.3 / SUCRA 0.41 Rep clin (OR=2.03) / NNT=6.8 / SUCRA 0.37 **VDZ :** Rem clin (OR=1.32) / NNT=6.1 / SUCRA 0.56 Rep clin (OR=1.76) / NNT=5.5 / SUCRA 0.46 **TOFA :** Rem clin (OR=1.26) / NNT=6.1 / SUCRA 0.60 Rep clin (OR=1.21) / NNT=3.9 / SUCRA 0.46
Jairath V, *et al.* Expert rev Gastroenterol Hepatol 2020	7 ERC	VDZ	ADA, UST, TOFA	**Induction :** **ADA :** Rem clin (OR=0.49) / Rep clin (OR=0.58) **TOFA :** Rem clin (OR=6.02) / Rep clin (OR=4.69) / Rep endo (OR=3.84) **UST :** Rep endo (OR=2.98) **Entretien :** **UST :** Rem clin (OR=0.31) / Rep clin (OR=0.33)
Lohan C, *et al.* BMJ Open Gastro 2019	7 ERC	Placebo	TOFA ADA VDZ	**Induction :** **ADA :** Rep clin (OR = 1.43) / Rem clin (OR=1.57) / SUCRA 0.42 **VDZ :** Rep clin (OR=1.55) / Rem clin (OR=1.74) / SUCRA 0.47 **TOFA :** Rep clin (OR=4.28) / Rem clin (OR=5.61) / SUCRA 0.92 **Entretien :** **ADA :** Rep clin (OR = 2.97) / Rem clin (OR=3.07) / SUCRA 0.33 **VDZ :** Rep clin (OR=6.51) / Rem clin (OR=6.78) / SUCRA 0.69 **TOFA :** Rep clin (OR=4.53) / Rem clin (OR=4.7) / SUCRA 0.47
Singh S, *et al.* Clin Gastroenterol Hepatol 2020	7 ERC N=1580	Placebo	ADA VDZ UST TOFA	**Induction :** **UST :** Rem clin (SUCRA=0.87) OR=5.99 versus VDZ OR=10.71 versus ADA OR=11.51 versus placebo Rep endo (SUCRA=0.83) OR=3.64 versus placebo OR=3.32 versus ADA OR=2.98 versus VDZ **TOFA :** Rem clin (SUCRA=0.91) OR=6.18 versus VDZ OR=11.05 versus ADA OR=11.88 versus placebo Rep endo (SUCRA=0.91) OR=4.71 versus placebo OR=4.29 versus ADA OR=3.85 versus VDZ **VDZ :** Rem clin (SUCRA=0.48) / Rem endo (SUCRA=0.34) **ADA :** Rem clin (SUCRA=0.15) / Rem endo (SUCRA=0.26)

▪ *ERC= études randomisées contrôlées* ▪ *VDZ : vedolizumab ; UST : ustekinumab ; ADA : adalimumab ; IFX : infliximab ; GOL : golimumab ; TOFA : tofacitinib*
▪ *Rem Clin : rémission clinique ; Rep clin : réponse clinique ; Rep endo : amélioration endoscopique*
▪ *SUCRA : surface under the cumulative ranking ; OR : odds ratio; NNT: nombre nécessaire de patients à traiter*

Figure 1 : Comparaison indirecte par méta-analyse en réseau de l'efficacité relative des biothérapies et du tofacitinib après échec des anti-TNF. D'après la référence 29



D'après Singh S, et al. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2020; 18;2179-91

supériorité d'efficacité en termes de rémission clinique et d'amélioration endoscopique se dégage clairement en faveur du tofactinib (SUCRA à 0.87 et 0.91, respectivement) et de l'ustekinumab (SUCRA à 0.87 et 0.83, respectivement) chez les patients avec une RCH en échec des anti-TNF (figure 1) (28).

La méta-analyse en réseau de Jairath *et al*. a quant à elle pris en compte le rapport bénéfice/risque de chaque traitement en intégrant aux paramètres d'efficacité leur tolérance en terme d'effets indésirables et notamment de risque d'infections (26). Ce travail confirme une efficacité supérieure du tofacitinib pour induire la rémission clinique mais observe un risque accru d'infection sous tofacitinib comparé au vedolizumab et à l'ustekinumab. L'étude de Singh S *et al*. confirme globalement l'absence de différence significative des taux d'effets indésirables graves sous ustekinumab, adalimumab, vedolizumab comparé au placebo à la différence du tofacitinib qui était associé à un risque accru d'infection (28). La prise en compte conjointe du rapport bénéfice/risques est au cœur du choix du traitement adéquate. Les résultats de ces études de comparaisons indirectes doivent néanmoins être interprétés avec prudence compte-tenu des limites propres à ce type d'analyses, réalisées à partir de données issues de patients très sélectionnés selon des critères variables inclus dans des essais randomisés, utilisant des définitions de critères d'efficacité différentes, et évaluant l'efficacité des traitements à des temps différents. En outre, ces analyses ne prennent pas en compte le mécanisme d'échec des anti-TNF (non-réponse primaire, perte de réponse ou intolérance) en première ligne, ni leur association avec des traitements immunosuppresseurs. Les principales limites de ces études de comparaisons indirectes sont résumées dans le tableau 3.

Quelle stratégie thérapeutique privilégier en seconde ligne selon le patient et sa première ligne thérapeutique ?

En l'absence de consensus, les différents éléments qui peuvent guider la décision du traitement à proposer après échec d'une première biothérapie dans la RCH relève d'avis d'expert et incluent des facteurs liés au patient (âge, comorbidités, observance, grossesse, cancers), liés à la maladie (ancienneté, sévérité, étendue des lésions, manifestations extra-intestinales), liés aux traitements (efficacité et tolérance des traitements antérieurs, nature de l'échec de la biothérapie antérieure, rapport bénéfices/risques du futur traitement pressenti, mode et rythme d'administration, acceptabilité, coût) et en pratique aussi à l'expérience

Tableau 3 : Principales limites à prendre en compte dans l'interprétation des comparaisons thérapeutiques indirectes (par méta-analyses en réseau)

▪ **Patients sélectionnés** (essais cliniques) ≠ en vie réelle
▪ **Définitions variables** d'efficacité (rémission clinique, amélioration endoscopique)
▪ **Délais d'évaluation de l'efficacité** (en phase d'induction et d'entretien) variables
▪ **Lectures locales et / ou centrales** des évaluations endoscopiques
▪ **Design des études différents** (Sélection ou non dans la phase d'entretien des patients répondeurs à l'induction)
▪ **Traitements immunosuppresseurs concomitants** en proportion variable
▪ **Mécanismes d'échec** (non réponse primaire, échappement secondaire, intolérance) à la 1re ligne d'anti-TNF non pris en compte

Tableau 4 : Paramètres d'aide à la décision du traitement de seconde ligne après échec d'une biothérapie

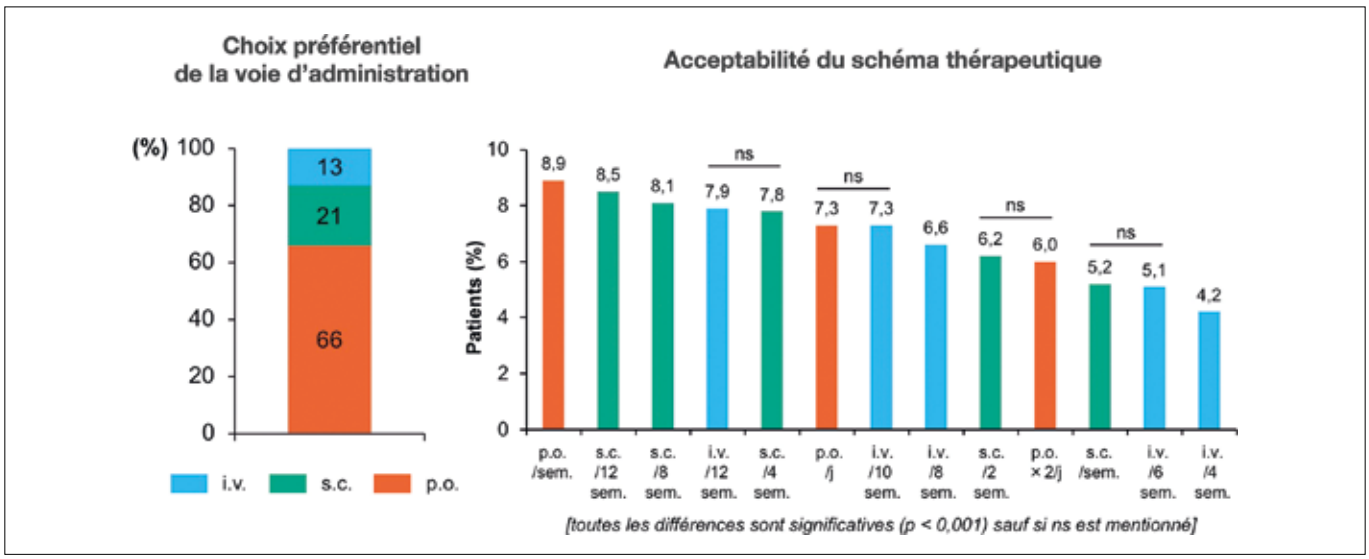
Liés au patient	Âge Terrain (co-morbidités) Antécédents de cancers, d'infections sévères, facteurs de risques cardio-vasculaires, de manifestations paradoxales aux anti-TNF antérieurs Observance, Acceptabilité vis-à-vis du mode d'administration Désir de conception / grossesse
Liés à la RCH	Ancienneté de la maladie Sévérité de la poussée Manifestations extra-intestinales
Liés aux traitements antérieurs	Ancienneté de la rémission Tolérance Nature de l'échec (non réponse primaire, échappement, intolérance)
Liés au traitement de 2e ligne	Efficacité Tolérance et innocuité Délai d'action Durabilité (persistance dans le temps) Association ou non à un immunosuppresseur Voie d'administration Rythme d'administration Demi-vie Potentielles interactions médicamenteuse Coût
Liés au prescripteur	Expérience vis-à-vis du traitement Accès à un site de perfusion

et aux habitudes du prescripteur et à la disponibilité ou non d'unité de perfusion de biothérapies (tableau 4). Quelle que soit la ligne thérapeutique et au-delà de considérations d'efficacité, la tolérance et l'innocuité des différents traitements disponibles doivent être considérées et contribuent à orienter le choix. Les risques principaux associés à l'utilisation de biothérapies et du tofacitinib sont d'ordre infectieux ou lié au risque néoplasique. Une étude récente en population réalisée à partir de 3 bases de données de santé américaine et française a comparé le risque de survenue d'infections sévères chez des patients débutant le vedolizumab ou un anti-TNF. Chez les patients avec une RCH en échec préalable d'anti-TNF, le risque d'infections sévères sous vedolizumab était réduit de 26 % comparé à celui sous anti-TNF (29). La tolérance de l'ustekinumab comme celle du vedolizumab était similaire à celle du placebo et notamment chez les sujets âgés. Une étude rétrospective multicentrique observationnelle récente, comparant la tolérance du vedolizumab à celle des anti-TNF chez 722 patients RCH en gommant les facteurs confondants grâce à un score de propension, rapporte parmi les patients préalablement exposés aux anti-TNF une tendance à un excès de risque sous vedolizumab d'effets indésirables sévères (*Hazard ratio* = 2.49 ; 95 %CI, 0.98-6.30) et d'infections sévères (*Hazard ratio* = 4.29 ; 95 %CI, 1.09-16.89) comparés aux patients naïfs d'anti-TNF (30). Concernant les risques sous anti-TNF, une large étude en population, à partir des données de santé, a montré un risque accru d'infections sévères sous anti-TNF en combothérapie et notamment chez les patients âgés comparé à celui sous monothérapie (31). Concernant le tofacitinib, des données récentes issues des études OCTAVE (induction-entretien-extension en ouvert) rapportent un profil de tolérance au traitement similaire quelle que soit l'exposition antérieure aux anti-TNF avec la confirmation d'un excès de risque numérique notamment aux infections (zona) à la dose intensifiée de 10 mg deux fois par jour (18). Hormis un risque accru sous tofacitinib de zona (*hazard ratio* = 2.32), l'analyse du registre américain Corrona comparant la tolérance du tofacitinib à celle sous d'autres biothérapies (anti-TNF, abatacept, anti-IL-6, ...) dans la polyarthrite rhumatoïde n'a pas mis en évidence de surrisque d'accidents cardiovasculaires majeurs, d'infections sévères, de néoplasies ou de décès sous tofacitinib (32). Les résultats de l'étude ORAL Surveillance (A3921133) réalisée chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire, ont révélé en comparaison des anti-TNF une augmentation sous tofacitinib de l'incidence des infarctus du myocarde, des tumeurs malignes (à l'exclusion des cancers cutanés non mélanomes), en particulier des cancers pulmonaires et des lymphomes. Un nombre d'accidents thromboemboliques supérieur à celui attendu a également été observé chez les patients traités par tofacitinib 10 mg x2/jour pour une polyarthrite rhumatoïde. Étant donné que les patients avec une polyarthrite rhumatoïde se caractérisent par un âge plus élevé et par des comorbidités cardiovasculaires plus nombreuses, et compte tenu de la contribution significative de l'activité inflammatoire dans ce risque, le risque promoteur sur la thrombose du tofacitinib dans la RCH reste actuellement largement débattu. L'Agence européenne du médicament a émis depuis janvier 2020 des précautions d'utilisation vis-à-vis du tofacitinib à observer dans la RCH en évitant, si possible de prolonger la dose d'induction de tofacitinib à

10 mg deux fois par jour au-delà de 8-16 semaines chez des patients à risques de thromboses, et en évitant si possible le traitement chez des patients âgés de > 65 ans du fait du risque accru d'infections et de cancers sauf en l'absence d'autres alternatives possibles. Un traitement à dose minimale efficace et sur une période la plus réduite possible est à privilégier et une prophylaxie de la maladie thrombo-embolique doit être envisagée en cas de facteurs de risques à l'initiation du traitement.

Au-delà de l'efficacité et de la tolérance, le délai d'action des traitements et leur capacité à améliorer rapidement les symptômes d'une poussée de RCH peut aussi représenter un élément différenciant et entrer en considération dans le choix du traitement de seconde ligne et notamment chez des patients très symptomatiques. Un travail récent a montré, à partir d'une comparaison des données des essais pivots respectifs de l'infliximab et du golimumab, la supériorité de l'infliximab à résoudre plus rapidement les « *patients reported outcomes* » PRO 2 (saignement rectal et fréquence des selles) (33). Même si aucune comparaison directe de la rapidité d'action des biothérapies et du tofacitinib n'est disponible, l'infliximab, l'ustekinumab, le vedolizumab et le tofacitinib ont chacun des délais d'action courts. Les contraintes inhérentes au mode et au rythme d'administration du traitement choisi constituent aussi un élément à prendre en compte dans la décision partagée avec le patient. Une étude récente, à partir d'auto-questionnaires chez 1 850 patients avec une MICI a ainsi révélé un plébiscite pour la voie orale chez une grande majorité de patients (66 %) et à un moindre degré pour la voie sous-cutanée (21 %) (34). Cette acceptabilité variable selon la voie d'administration est néanmoins modulée par le rythme d'administration des traitements avec une nette préférence pour la voie sous cutanée idéalement toutes les 12 semaines, à un moindre degré toutes les 8 semaines, voire toutes les 4 semaines, la voie intraveineuse toutes les 8 semaines étant préférée à la voie sous cutanée toutes les 2 semaines, l'acceptabilité de cette dernière étant similaire à celle d'une prise orale biquotidienne (figure 2). Ces considérations sont cruciales dans la perspective d'une adhésion satisfaisante du patient à son traitement. Un projet de grossesse devra aussi être considéré dans l'équation du choix thérapeutique, tous les traitements disponibles n'ayant pas démontré la même innocuité à cet égard. Ainsi, tandis que les données sont rassurantes vis-à-vis des anti-TNF au cours de la grossesse et leur poursuite recommandée chez la femme enceinte requérant ces traitements (35), les données disponibles avec l'ustekinumab et le vedolizumab issues de registres, bien que rassurantes, sont moins fournies (36). Quant au tofacitinib, son impact sur la fertilité, la grossesse et l'allaitement n'est pas connu. Le choix du tofacitinib n'est donc pas adapté en cas de désir de grossesse et les femmes en âge de procréer seront ainsi informées de la nécessité d'utiliser sous traitement une méthode de contraception efficace. Le choix du traitement adéquat chez les patients âgés devra aussi tenir compte d'éventuelles co-morbidités associées (terrain cardio-vasculaire, antécédents thrombo-emboliques, antécédents de tabagisme), du sur-risque d'infections sévères et de cancers et ainsi privilégier des biothérapies bien tolérées (vedolizumab, ustekinumab) et plutôt en monothérapie. En cas d'échec aux anti-TNF par lésions cutanées paradoxales, l'ustekinumab en 2e ligne peut constituer une option de choix dans cette situation pour assurer à la fois le contrôle de la RCH et favoriser l'évolution favorable des manifestations cutanées induites par les anti-TNF. La présence de manifestations extra-digestives orientera le choix vers un traitement efficace pour contrôler la RCH et l'atteinte extra-intestinale. Les anti-TNF sont démontrés efficaces sur l'ensemble des manifestations extra-intestinales (spondyloarthrite ankylosante, arthropathies périphériques, uvéites, psoriasis, pyoderma gangrenosum) tandis que l'indication dans cette situation des autres biothérapies et du tofacitinib doit être discutée de manière pluridisciplinaire avec les spécialistes concernés (37). Les comorbidités associées (insuffisance hépatique ou rénale), la demi-vie courte du tofacitinib (quelques heures) contrairement à celle des biothérapies (plusieurs jours), les potentielles interactions médicamen-

Figure 2 : Comparaison de l'acceptabilité des modes et des rythmes d'administration des différents traitements, évaluée par les patients à partir d'auto-questionnaires au moyen d'échelle visuelle analogique (n=1850). D'après la référence 36



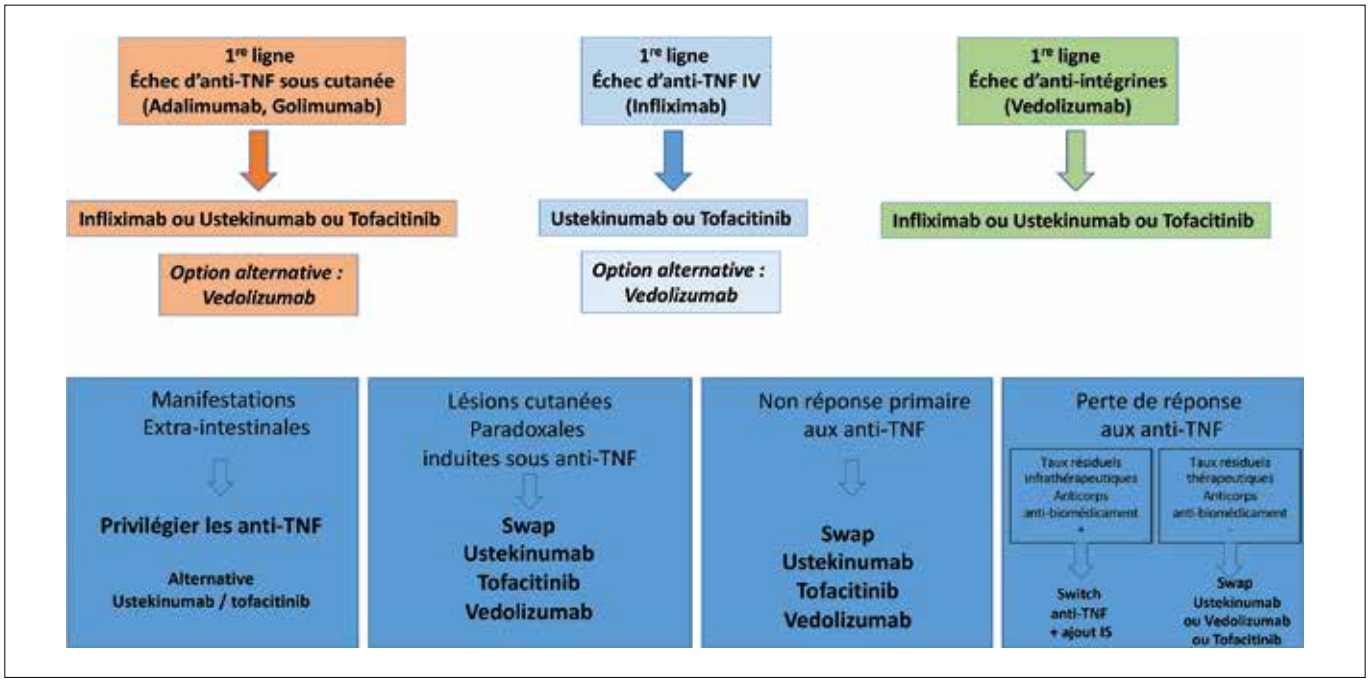
teuses (antifongiques notamment) et enfin la nécessité d'une surveillance biologique régulière sous tofacitinib sont autant d'éléments qui devront être intégrés à la stratégie thérapeutique proposée en 2e ligne.

Doit-on associer un traitement immunosuppresseur à une biothérapie de 2e ligne ?

En cas d'échec secondaire de mécanisme immunogène sous anti-TNF, il est désormais recommandé d'ajouter un traitement immunosuppresseur à l'introduction du second anti-TNF. Ainsi, une étude prospective, randomisée incluant 90 patients avec une MICI dont 42 RCH en perte de réponse immunogène à un 1er anti-TNF, l'ajout d'azathioprine lors du switch vers un second anti-TNF s'accompagnait d'un risque d'échec du second traitement significativement réduit et d'un profil pharmacologique plus favorable comparé au bras monothérapie anti-TNF (38). Ces résultats étaient similaires quel que soit l'anti-TNF auquel l'azathioprine était ajouté (adalimumab ou infliximab). Le risque de développer des anticorps vis-à-vis des anti-TNF est fréquent (≈50 % sous infliximab, 30 % sous adalimumab selon les données de l'étude PANTS), et considéré comme plus réduit sous vedolizumab et ustekinumab. Néanmoins, une étude rétrospective, cas-témoins a évalué le risque immunogène après switch ou swap d'un anti-TNF initial vers un second anti-TNF ou vers l'ustekinumab ou le vedolizumab. En cas de switch de l'infliximab vers l'adalimumab, parmi les patients qui n'avaient pas développé d'anticorps à la biothérapie initiale, 12 % développaient des anticorps contre l'adalimumab contre 29 % dans le groupe des patients qui avaient développé initialement des anticorps contre l'infliximab. À l'occasion de la séquence de switch de l'adalimumab vers l'infliximab, la différence était encore plus importante avec respectivement 16 % et 41 % de patients avec des anticorps anti-infliximab chez ceux qui n'avaient pas développé d'anticorps et ceux qui avaient des anticorps détectables contre l'adalimumab. Les risques d'immunisation étaient largement plus réduits lors de la séquence de swap d'un anti-TNF vers le vedolizumab (2.3 et 3.7 % d'anticorps, respectivement dans chacun des 2 groupes) et encore plus faibles lors du swap vers l'ustekinumab (0.1 % et 0.5 %) (39). Bien que plus important lors d'un switch vers un second anti-TNF comparé à celui observé lors d'un changement de classe, ce risque immunogène est néanmoins détectable quelle que soit la classe de biothérapie et survenait essentiellement lors de la première année mais persistait jusqu'à 3 ans. En cas d'immunisation à un premier anti-TNF, le risque immunogène à une seconde biothérapie est donc significativement accru et justifie l'introduction d'un immunosuppresseur en cas d'immunisation à l'occasion d'une première ligne de biothérapie anti-TNF. En pratique, chez un patient sous combothérapie en échec non immunogène d'une 1re ligne d'anti-TNF, la combothérapie doit être maintenue en cas de switch avec l'infliximab, tandis que l'immunosuppresseur peut être poursuivi au moins les 3 à 6 premiers mois en cas de switch avec l'ustekinumab ou le vedolizumab (la combothérapie n'ayant pas démontré de supériorité d'efficacité avec ces 2 biothérapies). Le maintien au long cours d'une combothérapie avec l'adalimumab n'est pas consensuel et doit donc être discuté au cas par cas. En cas d'échec immunogène, la combothérapie en 2e ligne est recommandée, notamment en cas de switch vers un anti-TNF. Le tofacitinib, quant à lui, n'est pas immunogène et est donc utilisé en monothérapie évitant ainsi les risques et contraintes relatives à l'exposition aux immunosuppresseurs. Concernant les dérivés salicylés, plusieurs études rapportent l'absence de bénéfice en terme d'efficacité à poursuivre un traitement par dérivés salicylés dans la RCH sous biothérapie. Une étude récente rétrospective de cohorte en population confirme ces résultats avec des taux de colectomie, d'hospitalisation, de recours aux corticoïdes ou de risque de cancers colorectaux similaires chez les patients exposés ou non aux traitements 5-ASA après l'initiation d'un anti-TNF dans les MICI (40). L'absence de plus-value des 5-ASA en termes d'efficacité des biothérapies à induire et maintenir la rémission ne préjuge pas néanmoins du potentiel bénéfice des salicylés au long cours à prévenir la dysplasie et le cancer colorectal chez les patients à risques.

Nous ne disposons, à l'heure actuelle, d'aucune recommandation claire pour guider le choix du traitement de seconde ligne dans la RCH. Des algorithmes pour guider le traitement de 2e ligne après échec des biothérapies ont néanmoins été proposés suite au vote de 37 experts selon la méthodologie du groupe nominal. Ce consensus français qui recommande dans la RCH en poussée modérée à sévère après échec d'une première ligne d'anti-TNF l'initiation du vedolizumab et en cas de non réponse le tofacitinib (41). Néanmoins, ce consensus date de décembre 2019 et ne prend pas en compte l'obtention en France du remboursement du vedolizumab en première ligne dans la RCH après réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance à un traitement conventionnel et naïfs d'anti-TNF (datant du 18/03/2020), ni l'obtention du remboursement de l'ustekinumab en cas d'échec (réponse insuffisante, perte de réponse, intolérance ou contre-indication) des traitements conventionnels (amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) et d'au moins un médicament biologique parmi les anti-TNFα et le vedolizumab depuis le 20/07/2020. De plus ; la mise à disposition récente de forme sous cutanée de l'infliximab et du vedolizumab va certainement changer aussi les pratiques et la stratégie de prise en charge de la RCH après échec d'une biothérapie. Les recommandations européennes ECCO publiées cette année ne proposent pas de consensus sur le choix du traitement de seconde ligne étant donné le manque de données solides disponibles dans cette situation (42). Les recommandations américaines publiées en 2020 recommandent chez les patients avec une RCH en poussée modérée à sévère et en échec d'une première ligne d'infliximab de considérer l'ustekinumab ou le tofacitinib plutôt que le vedolizumab ou l'adalimumab (43). Elles suggèrent aussi de proposer le vedolizumab en alternative chez les patients avec une maladie moins active et souhaitant privilégier des considérations d'innocuité. En pratique, le choix du traitement de seconde ligne va prendre en compte différents éléments en lien avec la RCH (sévérité de la poussée, extension et l'ancienneté de la maladie), avec le type de traitement antérieur utilisé en première ligne (efficacité, tolérance, acceptabilité, observance, et si possible le mécanisme de son échec),

Figure 3. Propositions de traitement de la RCH en échec d'une première ligne de biothérapie, en fonction de différents scénarios de première ligne et de situations cliniques



le patient (âge, comorbidités, projet de grossesse, manifestations extra intestinales, antécédents de cancers) et l'expérience du prescripteur (tableau 4). En dépit de ses complications, l'option radicale chirurgicale avec la coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale est une alternative qui doit faire l'objet d'une discussion au cas par cas et d'une décision partagée avec le patient. Le rapport bénéfice/risque doit être pris en compte et modulé selon la sévérité de la maladie et le terrain (une poussée sévère à risque de colectomie devant faire privilégier l'efficacité tandis qu'une RCH en poussée modérée chez un patient âgé, fragile avec multiples co-morbidités ou la tolérance du traitement sera priorisée ; une chirurgie devant certainement être privilégiée face à un patient avec une RCH pancolique, ancienne, active et réfractaire associée à une cholangite et donc à risque de dysplasie/cancer colorectal).

Conclusions

Le choix du bon traitement, au bon moment et au bon patient reste un défi majeur pour le clinicien. L'échec d'une première ligne de biothérapie dans la RCH est une situation fréquente en pratique clinique qui conduit à un choix difficile étant donné la variété des traitements disponibles et l'absence d'études comparatives directes. Étant donné le niveau de preuve faible des données disponibles, le choix du meilleur traitement après échec d'une première biothérapie n'est pas univoque, et va dépendre essentiellement du type de biothérapie de première ligne (anti-TNF *versus* vedolizumab), de la qualité et durée de la réponse au traitement antérieur, de l'efficacité pressentie du traitement de seconde ligne, mais aussi du patient (terrain, co-morbidités). En cas d'anti-TNF en première ligne, l'utilisation des marqueurs pharmacologiques (taux résiduels, anticorps anti-biomédicaments) sont utiles pour guider la décision. En cas de non réponse primaire à l'infliximab, qui représente l'anti-TNF le plus efficace dans la RCH, un changement de classe (ustekinumab ou tofacitinib) paraît justifié. En cas d'échec immunogène à un anti-TNF, l'ajout d'un immunosuppresseur à un second anti-TNF, de même qu'un changement de classe peut être considéré. Après échec d'une biothérapie anti-TNF sous cutanée ou du vedolizumab dans la RCH, l'infliximab, l'ustekinumab ou le tofacitinib représentent les 3 options à privilégier (figure 3). Outre l'efficacité, le choix du traitement de seconde ligne va dépendre de multiples facteurs incluant la persistance du traitement dans le temps, sa rapidité d'action, sa tolérance, son innocuité, ses contraintes liées au mode et au rythme d'administration conditionnant l'acceptabilité du patient à son traitement et l'expérience du prescripteur vis-à-vis du traitement. L'arrivée prochaine de nouveaux traitement (anti-IL-23, inhibiteurs de JAK sélectif, modulateurs de la sphingosine 1 phosphatase,...) va rendre encore plus complexe la stratégie de traitement des patients en échec d'une première ligne et les séquences thérapeutiques disponibles. À l'avenir, les études de comparaison en face à face, la comparaison des séquences thérapeutiques, la prise en compte de considérations pharmaco-économiques (bénéfices coût/efficacité) et l'identification de prédicteurs de réponse à l'un ou l'autre des traitements disponibles permettra d'aider le clinicien dans son choix et ouvrira certainement des perspectives dans la prise en charge personnalisée des patients souffrant de RCH.

Références

1. Arias MT, Van de Casteele N, Vermeire S, *et al.* A panel to predict long-term outcome of infliximab therapy for patients with ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:531-8.
2. Van de Vondel S, Baert F, Reenaers C, *et al.* Incidence and predictors of success of adalimumab dose escalation and de-escalation in ulcerative colitis : a real world Belgian cohort study. Inflamm Bowel Dis 2018;24:1099-1105.

3. Fine S, Papamichael K, Cheifetz AS. Etiology and management of lack or loss of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterol Hepatol 2019;15:656-65.

4. Peyrin Biroulet L, Danese S, Argollo M, *et al*. Loss of response to vedolizumab and ability of dose intensification to restore response in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis : a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:838-46.

5. vande Casteele N, Herfarth H, Katz J, *et al*. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the role of Therapeutic Drug Monitoring in the management of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2017;53:835-57.

6. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, *et al*. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2012;142:257-65.

7. Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG, *et al*. Systematic review with meta-analysis : the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. Aliment Pharmacol Ther 2015;41:613-623.

8. Baert BE, van de Casteele N, Tops S, *et al*. Prior response to infliximab and early serum drug concentrations predict effects of adalimumab in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2014;40;1324-32.

9. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, *et al*. Efficacy of vedolizumab induction and maintenance therapy in patients with ulcerative colitis regardless of prior exposure to tumor necrosis factor antagonists. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:229-39.

10. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, *et al*. Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in a randomized trial of patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 2020;158:562-572.

11. Hupe M, Riviere P, Nancey S, *et al*. Compared efficacy and safety of vedolizumab and infliximab in ulcerative colitis after failure of a first subcutaneous anti-TNF agent : a multicentre cohort study. Aliment Pharmacol Ther 2020;51:852-60.

12. Kapizioni C, Desoki R, Parkes M, *et al*. Vedolizumab shows better treatment outcomes than infliximab for patients with ulcerative colitis refractory to treatment with adalimumab: a propensity score analysis of UK IBD bioresource outcomes. UEG Journal 2021;9:OP018.

13. Miller C, Kwok H, Parisi I, *et al*. Does the sequence matter ? Comparative effectiveness of a second line biologic in patients with ulcerative colitis: vedolizumab followed by an anti-TNF versus anti-TNF followed by vedolizumab. J Crohn's Colitis 2021; abstract P445.

14. Rundquist S, Sachs MC, Eriksson C, *et al*. Drug survival of anti-TNF agents compared with vedolizumab as a second-line biological treatment in inflammatory bowel disease: results from nationwide Swedish registers. Aliment Pharmacol Ther 2021;53:471-83.

15. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, *et al*. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2019;381:1201-14.

16. Amiot A, Filippi J, Abitbol V, *et al*. Effectiveness and safety of ustekinumab induction therapy for 103 patients with real-world ulcerative colitis : A GETAID multicentre cohort study. Aliment Pharmacol Ther 2020;51:1039-46.

17. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, *et al*. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2017;376:1723-36.

18. Sandborn WJ, Peyrin Biroulet L, Sharara AI, *et al.* Efficacy and safety of tofacitinib in ulcerative colitis based on prior tumor necrosis factor inhibitor failure status. Clin Gastroenterol Hepatol 2021 ;6;S1542-3565(21)00222.

19. Lair-Mehiri L, Stefanescu C, Vaysse T, *et al*. Real-world evidence of tofacitinib effectiveness and safety in patients with refractory ulcerative colitis. Dig Liver Dis2020;52:26873.

20. Biemans VBC, Sleutjes JAM, de Vries AC, *et al*. Tofacitinib for ulcerative colitis: results of the prospective Dutch Initiative on Crohn and Colitis registry. Aliment Pharmacol Ther 2020;51: 880-8.

21. Singh S, George J, Boland BS, *et al*. Primary non response to tumor necrosis factor antagonists is associated with inferior response to second line biologics in patients with inflammatory bowel diseases : a systematic review and meta-analysis. J Crohn Colitis 2018;635-43.

22. Fumery M, Singh S, Dulai P, *et al*. Comparaison de l'efficacité des traitements de deuxième ligne après exposition aux anti-TNF dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales modérées à sévères: résultats d'une méta-analyse en réseau. JFHOD 2017; P385.

23. Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, *et al.* Systematic review with network analysis: comparative efficacy of biologics in the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis. PLOS One 2016;11:e0165435.

24. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, *et al*. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. Alimentary Pharmacol Ther 2018;48:394-409.

25. Welty M, Mesana L, Padhiar A, *et al*. Efficacy of ustekinumab vs. advanced therapies for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. Curr Med Res Opin 2020;36:595-606.

26. Jairath V, Chan K, Lasch K, *et al*. Integrating efficacy and safety of vedolizumab compared with other advanced therapies to assess ne clinical benefit of ulcerative colitis treatments : a network meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Haptol 2021;15:711-22.

27. Lohan C, Diamantopoulos A, LeReun C, *et al*. Tofacitinib for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review, network meta-analysis and economic evaluation. BMJ Open Gastroenterol. 2019 30;6:e000302.

28. Singh S, Murad MH, Fumery M, *et al*. First- and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis : an updated network meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18:2179-91.

29. Kirchgesner J, Desai RJ, Beaugerie L, *et al.* Risk of serious infections with vedolizumab versus tumore necrosis factor antagonists in patient with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2021 Dec 30:S1542-3565(20)31726-2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.12.030.

30. Lukin D, Faleck D, Xu R, *et al.* Comparative safety and effectiveness of vedolizumab to tumor necrosis factor antagonist therapy for ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2022 Jan;20(1):126-135. doi: 10.1016/j.cgh.2020.10.003.

31. Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, *et al.* Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2018;155:337-46.

32. Kremer JM, Bingham CO, Cappelli LC, *et al.* Postapproval comparative safety study of tofacitinib and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 5-year results from a United States-based rheumatoid arthritis registry. ACR Open Rheumatology 2021;3:173-84.

33. Singh S, Proudfoot JA, Dulai PS, *et al*. Comparative efficacy and speed of onset of action of infliximab vs golimumab in ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18:424-31.

34. Buisson A, Fumery M, Serrero M, *et al*. Acceptabilité des différentes modalités d'administration des traitements chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) : résultats de l'étude multicentrique ACCEPT II. JFHOD 2020; CO.079.

35. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, *et al*. The Toronto consensus statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy. Gastroenterology 2016;150:734-57.

36. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of new biologics (vedolizumab and ustekinumab) and small molecules (tofacitinib) during pregnancy: a review. Drugs 2020;80:1085-100.

37. Greuter T, Rieder F, Kucharzik T, *et al*. Emerging treatment options for extraintestinal manifestations in IBD. Gut 2021;70:796-802.

38. Roblin X, Williet N, Boschetti G, *et al*. Addition of azathioprine to the switch of anti-TNF in patients with IBD in clinical relapse with undetectable anti-TNF trough levels and antidrug antibodies: a prospective randomized trial. Gut 2020;69:1206-12.

39. Cheifetz AS, Abraham BP, Ritter T, *et al*. Risk of immunogenicity to a subsequent therapy is the highest during the first year after a switch in therapy in immunogenic patients with inflammatory bowel patients. Gastroenterology 2021;160:Suppl S172-173.

40. Bernstein CN, Tenakoon A, Singh H, *et al.* Continued 5ASA use after initiation of anti-TNF or immunomodulator confers no benefit in IBD: a population-based study. Aliment Pharmacol Ther. 2021;54:814-832.

41. Amiot A, Bouguen G, Bonnaud G, *et al.* Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: update of a French national consensus. Dig Liver Dis 2021;53:35-43.

42. Raine T, Bonovas S, Burisch J, *et al*. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. J Crohn's Colitis 2021 Oct 12:jjab178. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178.

43. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, *et al.* AGA clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2020;158:1450-61.

5.

Les cinq points forts

- Avant de changer de traitement, l'échec d'une première ligne de biothérapie dans la RCH doit être confirmé par la présence de signes objectifs d'inflammation, sans surinfection. La nature de cet échec doit être précisée : non réponse, perte de réponse, intolérance.
- En l'absence de comparaisons directes entre les traitements disponibles, le choix de la deuxième ligne doit d'abord prendre en compte la tolérance et les préférences du patient pour le traitement.
- En cas d'échec immunogène à un premier anti TNF, l'ajout d'un immunosuppresseur à un second anti-TNF est recommandé. La combothérapie avec le vedolizumab ou l'ustekinumab n'a pas montré de supériorité d'efficacité comparée à la monothérapie.
- En cas d'échec des anti-TNF et notamment de l'infliximab en 1re ligne, un traitement par ustekinumab, vedolizumab ou tofacitinib est possible.
- En cas d'échec au vedolizumab en 1re ligne, l'infliximab, l'ustekinumab ou le tofacitinib en seconde ligne sont à considérer.

Quand et comment définir un échec primaire et/ ou secondaire d'une biothérapie ?

Florian POULLENOT

Service de gastroentérologie et assistance nutritive - Centre médico-chirurgical Magellan, CHU de Bordeaux, 1 avenue de Magellan - 33604 PESSAC

florian.poullenot@chu-bordeaux.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir définir un échec primaire
- Savoir définir un échec secondaire
- Connaître l'intérêt des dosages pharmacologiques et de la recherche d'anticorps des biothérapies
- Connaître les modalités et la place de l'optimisation thérapeutique

LIENS D'INTÉRÊTS

Abbvie, Ferring, MSD, Takeda, Janssen, Pfizer, Fresenius, Biogen, Amgen

MOTS-CLÉS

Biothérapie ; pharmacocinétique ; optimisation

ABRÉVIATIONS

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
RCH : rectocolite hémorragique
IFX : infliximab
CRP : protéine C-réactive
TNF : Tumor Necrosis Factor

Introduction

Le monde des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) traverse actuellement une double révolution. La première est celle de l'avènement de nouvelles classes thérapeutiques avec dorénavant à notre disposition trois anti-TNF (l'infliximab, l'adalimumab et le golimumab seulement dans la recto-colite hémorragique (RCH)), un anti-intégrine alpha 4-béta7 (le védolizumab), un anti-interleukine 12/23 (l'ustékinumab), et un inhibiteur de Janus Kinase (le tofacitinib, seulement dans la RCH). La seconde est le changement de paradigme concernant les objectifs thérapeutiques puisque la rémission clinique ne suffit plus, celle-ci ayant été remplacée progressivement par la normalisation des biomarqueurs – la CRP et la calprotectine fécale principalement –, ainsi que par la rémission endoscopique, devenues aujourd'hui des « cibles » de choix pour contrôler au mieux l'activité inflammatoire des malades que nous suivons. Il faut rajouter à ceci qu'il est dorénavant démontré qu'un contrôle « serré » de l'inflammation, allant au-delà de la clinique, est associé à une meilleure évolution de la maladie (1), ceci soulignant également l'importance du tempo de nos réévaluations. Ainsi, dans ce milieu mouvant qui gagnera en complexité avec la commercialisation de nouvelles molécules dans un futur proche, les stratégies thérapeutiques évoluent sans cesse et il est d'ores et déjà possible d'affirmer que la prise en charge des MICI en 2030 n'aura rien à voir avec celle que nous proposons ce jour. Ces perspectives restent réjouissantes, mais ne doivent cependant pas nous faire oublier que les MICI restent des affections parfois sévères et que la question du changement de traitement est loin d'être anodine : laisser un traitement « trop » longtemps alors qu'il n'est pas efficace peut être aussi délétère que d'en changer trop rapidement. C'est pourquoi, et notamment avec les biothérapies, il semble important de maîtriser les notions d'échec primaire et secondaire tout comme de savoir quand utiliser la pharmacocinétique : s'approprier ces concepts permet d'adapter au mieux les stratégies thérapeutiques tout en gardant comme ligne de mire le contrôle de l'inflammation.

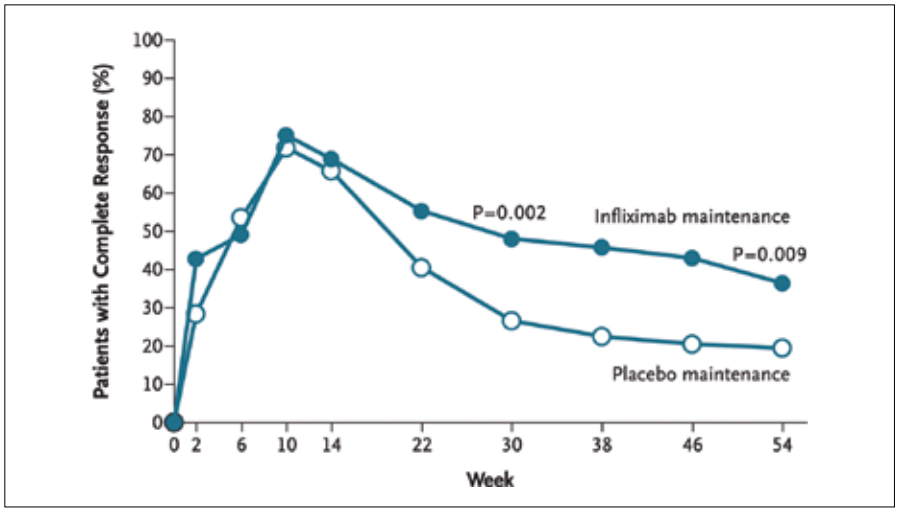
Les anti-TNF-alpha

Du fait de leur utilisation depuis le début des années 2000, c'est la classe thérapeutique sur laquelle le plus de données sont disponibles.

L'infliximab

Avec l'infliximab (IFX), l'échec primaire est défini par l'absence de réponse clinique à la semaine 14, ce qui correspond à la date théorique de la première perfusion intraveineuse en maintenance. Le taux d'échec primaire sous IFX dans les études pivots étaient aux alentours de 30 % à la fois dans la maladie de Crohn et la RCH (2-4) ; dans les études en vraie vie réalisées dans les centres experts, ce chiffre semble plus bas chez les patients suivis pour une maladie de Crohn [entre 11 % et 24 % (5,6)], alors que le taux de 30 % a été confirmé dans la RCH (7). Même si la réponse clinique à l'infliximab est rapide avec un taux de répondeur déjà très important dès la deuxième semaine [près

Figure 1 : Comparaison de la réponse clinique entre placebo et IFX en maintenance après induction d'IFX dans la maladie de Crohn ano-périnéale fistulisante. D'après réf. (8)



de 45 % dans la maladie de Crohn fistulisante ano-périnéale (8)], ce chiffre continue à augmenter à la semaine 6 pour atteindre un plateau à la semaine 10 (figure 1). Il n'existe pas de bénéfice clinique à faire une induction d'emblée à 10 mg/kg (4) mais l'utilisation dès l'induction d'une combothérapie avec de l'azathioprine ou du methotrexate permet de limiter le taux d'échec primaire (3,9,10). Lors de la phase d'induction, la place de la pharmacocinétique reste à préciser : il semble aujourd'hui largement admis que les patients répondeurs à la semaine 14 ont des taux sériques d'IFX plus élevés que les non répondeurs (6,11-16), néanmoins aucun essai d'intervention n'a été à ce jour mené pour savoir s'il existe une place à une optimisation de l'IFX lors de l'induction qui se baserait sur les résultats des taux sériques. Plus généralement (à l'exception de la situation particulière qu'est la colite aiguë grave qui sera traitée plus loin), aucune étude ne s'est intéressée à l'utilisation de schéma d'induction optimisés en cas d'échappement dès les premières perfusions d'IFX. En pratique clinique, et en l'absence de données disponibles, les situations qui pourraient faire discuter d'une optimisation à 10 mg/kg pendant l'induction seraient une réponse incomplète avec un retentissement clinique invalidant, l'existence d'une maladie ano-périnéale sévère, ou la persistance d'une élévation importante des biomarqueurs.

La perte de réponse secondaire correspond à un échappement clinique survenant après la semaine 14. Sous IFX, la perte d'efficacité clinique de cette molécule est d'environ 13 % par an (5,17). Conclure à une perte de réponse secondaire suppose au préalable qu'une autre cause responsable de la symptomatologie clinique ait été éliminée (notamment une infection) et que l'inflammation ait pu être objectivée *via* l'utilisation de biomarqueurs (CRP et/ ou calprotectine fécale) ou prouvée de manière morphologique (imagerie en coupe ou endoscopie). Une fois la perte de réponse secondaire confirmée, les 3 options d'optimisation de l'IFX sont :

- Raccourcir l'intervalle entre 2 perfusions (classiquement toutes les 6, voire toutes les 4 semaines)
- Augmenter la posologie de la perfusion (jusqu'à 10 mg/kg)
- Rajouter un immunosuppresseur (une thiopurine ou le methotrexate)

Concernant le raccourcissement d'intervalle et l'augmentation de dose, aucune stratégie ne semble être plus efficace que l'autre (18) ; le raccourcissement d'intervalle semble cependant se justifier plus facilement si un patient rapporte un « effet fin de dose ». Quelle que soit la modalité d'optimisation retenue, une réponse clinique précoce est observée entre 60 et 70 % des cas (2,18) (figure 2). Les deux stratégies peuvent aussi être faites de manière concomitante tout en sachant qu'il est rare de proposer d'aller au-delà de 10 mg/kg/ 4 semaines.

Une série rétrospective s'est intéressée à l'utilisation de dosages encore plus élevés (jusqu'à 20 mg/kg/ 4 sem) : une telle stratégie impose une validation au préalable en centre expert, se justifie sur une pharmacocinétique suggérant la faisabilité d'une telle approche, et ne doit pas faire occulter qu'elle semble associée à un risque infectieux non négligeable (19). Une alternative au changement d'intervalle et/ ou de posologie est de proposer une réinduction de l'IFX (en reprenant un schéma S0 – S2 – S6 après avoir confirmé un échappement). Cette modalité d'optimisation donnerait des résultats similaires aux stratégies « classiques » d'optimisation tout en étant coût-efficace (20). Même si une

Figure 2 : Réponse immédiate et soutenue après optimisation de l'infliximab dans une situation de perte de réponse secondaire : groupe I (perfusions rapprochées) versus groupe II (augmentation de dose). D'après réf. (18)

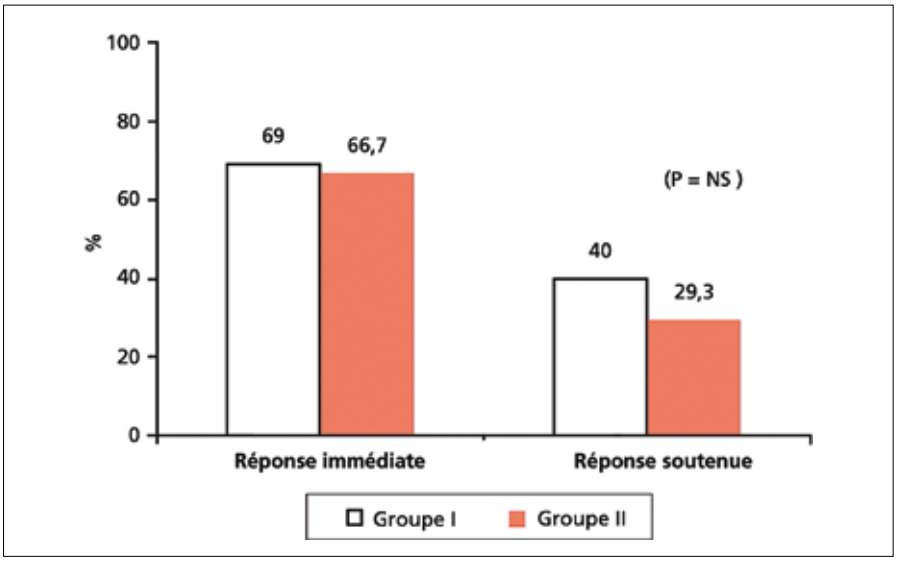


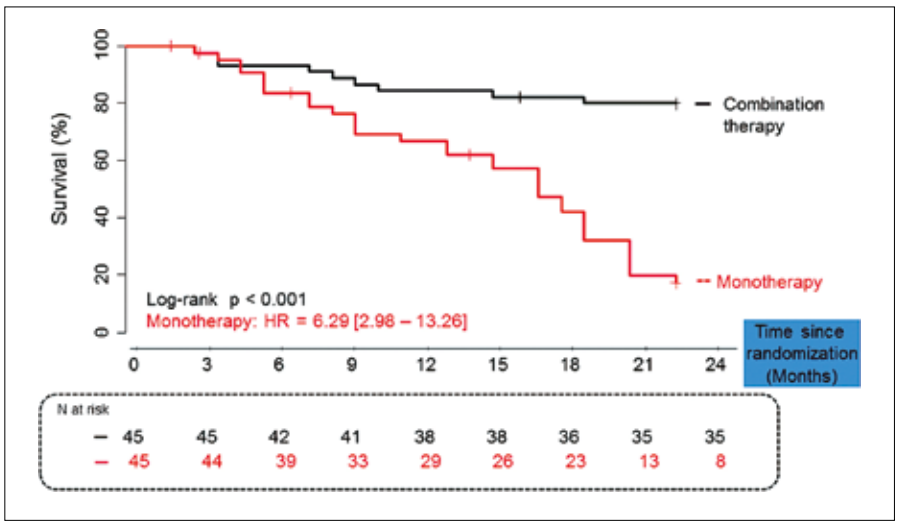
Tableau 1 : Algorithme thérapeutique en cas de perte de réponse sous anti- TNF en fonction de la pharmacocinétique de la molécule. D'après réf. (21)

	Anticorps négatifs	Anticorps positifs
Taux résiduels élevés	Changement de classe thérapeutique	
Taux résiduels bas ou indétectables	Optimiser l'anti-TNF	Switcher vers un autre anti-TNF (en combothérapie) ou rajout d'un immunosupresseur

optimisation rapide du traitement se justifie dès qu'une perte d'efficacité secondaire est constatée, la suite de la stratégie thérapeutique doit être guidée, si possible, par la réalisation d'une pharmacocinétique de l'IFX (utilisation dite « réactive » de cette dernière ; voir tableau 1) (21) :

- Ainsi, des taux résiduels bas d'IFX [< à 3 µg/mL(22), voire < à 5 µg/mL selon certains auteurs (23)] sans anticorps, se prêtent particulièrement bien à une approche thérapeutique consistant à optimiser la molécule. L'utilisation proactive de la pharmacocinétique (qui consiste à optimiser l'IFX dès que des taux sériques bas sont constatés) n'a pas montré sa supériorité par rapport à une approche classique dans 2 essais d'intervention (24,25). L'optimisation de l'IFX, malgré une bonne efficacité précoce, peut rapidement perdre son bénéfice immédiat puisque seul 30 à 40 % des patients maintiennent une réponse durable (18).
- En cas de taux résiduels bas avec des anticorps permanents élevés, la proposition première sera de rajouter un immunosuppresseur ou de changer d'anti-TNF. L'ajout d'un immunosuppresseur peut être associé à une normalisation de la pharmacocinétique et à une réponse clinique jusqu'à 50 % des cas (26) mais l'action du traitement est parfois lente (jusqu'à 6 mois). Un switch d'anti-TNF donne une réponse dans près de 80 % des cas (26), en sachant que le switch d'anti-TNF en combothérapie avec l'azathioprine est plus efficace que le switch en monothérapie en cas de perte de réponse immunogène (27) (figure 3). Il est à noter que sous IFX, l'apparition d'anticorps permanent est particulièrement importante la première année de traitement si ce dernier est utilisé en monothérapie (28). Récemment, l'étude PANTS a démontré que les patients porteurs de l'allèle HLA-DQA1*05 présentaient des taux d'immunisation significativement plus importants sous anti-TNF : les auteurs ont ainsi conclu sur l'importance de mettre en place une immunosuppression concomitante chez ces malades (29). Cette étude génomique n'est néanmoins pas réalisée en routine et n'a pas encore d'impact pratique dans la prise en charge des patients suivis pour une MICI.
- En cas de taux résiduels élevés (sans anticorps) : l'optimisation ne sera efficace que dans 20 % des cas, et un changement de classe thérapeutique sera à envisager rapidement [ce qui permettra une réponse clinique dans près de 80 % des cas (30)].

Figure 3 : Évolution sans échec clinique entre monothérapie et combothérapie lors de l'utilisation d'un deuxième anti-TNF après échec immunogène du premier anti-TNF. D'après réf. (27)

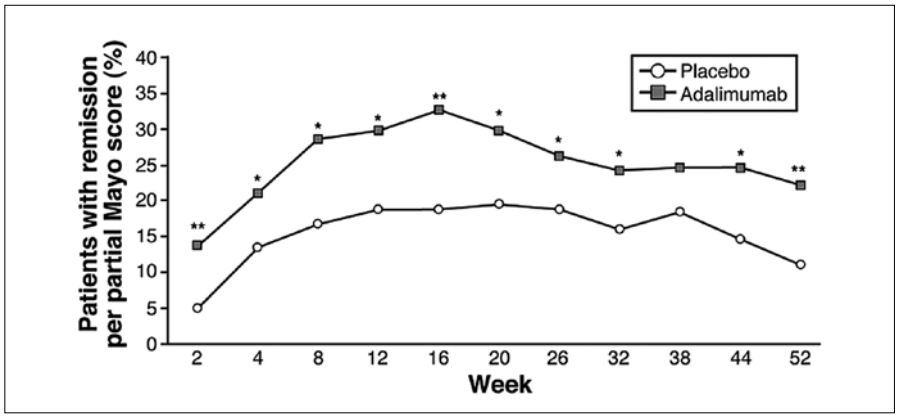


À ce jour, les données existantes sur l'infliximab sous-cutané ont montré la non-infériorité de cette galénique comparativement à la voie intraveineuse (31). Les définitions de l'échec primaire et de la perte de réponse secondaire doivent pour le moment être considérés comme étant les mêmes qu'avec la forme princeps en attendant des études complémentaires. Il est à noter que dans l'étude de Schreiber *et al* (31), les taux sériques à la semaine 22 étaient plus élevés chez les patients traités par la forme sous-cutanée de l'infliximab comparativement à ceux traités par la voie intraveineuse (21.45 [45.98] mg/mL *vs.* 2.93 [88.98] mg/mL) ; malgré ces taux plus élevés pour l'infliximab sous-cutané, il n'y avait pas de différence entre les deux modalités d'administration concernant l'immunogénicité de la molécule dans ce travail. Aucune étude publiée *in extenso* ne s'est intéressée à l'optimisation des formes sous-cutanées d'infliximab ; néanmoins, lors de l'UEGW 2021, une étude anglaise en vraie vie a montré que le relais des patients optimisés par voie intraveineuse toutes les 4 ou 6 semaines vers des injections sous-cutanées hebdomadaire n'était pas associé à une rechute de la maladie inflammatoire (32).

L'adalimumab

L'évaluation de l'échec primaire sous adalimumab dans la maladie de Crohn se fait à la semaine 8 quel que soit le régime d'induction choisi (160/80/40 ou 80/40/40), tel que cela a été démontré dans les études de phase III où la réponse clinique ne progresse pas au-delà du deuxième mois après l'introduction du traitement (33–35). Dans la RCH, avec une induction 160/80/40, la réponse

Figure 4 : Comparaison de la rémission clinique entre adalimumab et placebo dans la RCH. D'après réf. (36)



clinique peut continuer à progresser jusqu'à la semaine 12, voire la semaine 16 (figure 4), ceci suggérant que l'évaluation de l'échec primaire est plus tardive que dans la maladie de Crohn avec cette molécule (36). Des schémas d'induction d'emblée optimisés ont été testés dans la maladie de Crohn et la RCH (160 mg aux semaines 1, 2 et 3) sans que ces derniers ne démontrent leur supériorité par rapport à une induction standard (37,38). Comme avec l'infliximab, les données de la littérature montrent que les patients non répondeurs primaires à l'adalimumab ont des taux résiduels plus bas que les répondeurs et que la rémission endoscopique est plus facilement atteinte chez les patients ayant des taux élevés (6,39). Un essai pédiatrique récent a suggéré qu'une utilisation précoce et proactive de la pharmacocinétique de l'adalimumab dans la maladie de Crohn serait associée à une meilleure évolution clinique : dans ce travail la rémission continue sans corticoïdes aux semaines 8 et 72 était de 87 % dans le groupe « dosages proactif » contre 47 % dans le groupe « dosages réactifs » ($p < 0,001$) (40). Aucune étude n'a néanmoins démontré la supériorité de cette stratégie dans une population adulte ; de fait, l'utilisation de la pharmacocinétique dans la phase d'induction de l'adalimumab n'est pas recommandée à ce jour.

La perte de réponse secondaire sous adalimumab, évaluée à environ 20 % par an, correspond à un échappement clinique survenant après la semaine 8 (41). Comme avec l'infliximab, la recommandation première en cas d'échappement secondaire est de passer au moins une fois par une étape d'optimisation (42). Sous adalimumab, les 2 possibilités sont d'optimiser soit à 40 mg par semaine, soit à 80 mg toutes les 2 semaines. Une première intensification permettait d'obtenir une rémission clinique dans les 4 semaines chez 58 % des malades dans l'étude CHARM (35). Une étude rétrospective suggère qu'après une première optimisation, il est possible de continuer à optimiser l'ADA jusqu'à 80 mg par semaine avec une réponse clinique dans plus de 50 % des cas sans augmentation du risque de complications (43).

La perte de réponse sous adalimumab est une indication de pharmacocinétique dite réactive : l'interprétation des résultats des taux résiduels et des anticorps sous cette molécule est la même que celle proposée pour l'infliximab dans le tableau 1. Les taux résiduels seuils retenus pour l'adalimumab se situent généralement entre 5 et 10 µg/mL (44). Comme avec l'infliximab, l'apparition d'anticorps anti-adalimumab survient préférentiellement la première année de traitement chez les patients en monothérapie ; cette présence d'anticorps est associée à des taux de non-réponse primaire plus important ainsi qu'à un recours plus fréquent à l'optimisation de l'adalimumab (45,46). L'utilisation concomitante d'un immunosuppresseur avec l'adalimumab permet de limiter cette immunogénicité (47). Le bénéfice clinique de la combothérapie avec l'adalimumab est néanmoins moins évidente qu'avec l'infliximab même si l'essai DIAMOND a montré que l'association azathioprine et adalimumab dans la maladie de Crohn permettait une réponse endoscopique à la semaine 16 plus importante que dans le groupe adalimumab en monothérapie (84,3 % *versus* 63,8 % ; $p = 0,02$) (48). Ce résultat et les données qui s'accumulent sur l'action bénéfique de la combothérapie sur l'immunogénicité expliquent donc que l'utilisation concomitante d'un immunosuppresseur avec l'adalimumab – notamment la première année de traitement – reste fréquemment conseillée par les recommandations d'expert aussi bien dans la maladie de Crohn que dans la RCH (47).

Le golimumab

Dernier arrivé sur le marché, le golimumab est un anti-TNF ayant l'AMM dans le traitement de la RCH active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

L'échec primaire de cette molécule se définit par une absence de réponse clinique à la semaine 10, qui correspond à la date de la première injection sous-cutanée en maintenance. Le poids influence la posologie de cet anti-TNF puisque le schéma d'induction est de 200/100/50 aux semaines 0, 2 et 6 chez les patients pesant moins de 80 kg, et de 200/100/100 chez les patients ayant un poids supérieur à 80 kg. Comme avec l'infliximab et l'adalimumab les patients non répondeurs ont des taux sériques plus bas que les répondeurs (49,50) mais, à ce jour, l'utilisation de la pharmacocinétique n'est pas recommandée au cours de l'induction. L'échappement secondaire se définit avec cette molécule par une perte d'efficacité après la semaine 10. Aucune étude ne s'est intéressée directement à l'optimisation de ce traitement même si dans la pratique clinique il semble possible d'optimiser à 100 mg toutes les 4 semaines chez les patients au préalable à 50 mg toutes les 4 semaines [ce schéma étant déjà proposé dans l'étude de maintenance chez les patients en perte de réponse (50)] ; certains centres experts proposent d'optimiser le traitement jusqu'à 100 mg tous les 14 jours sans que cette technique d'optimisation ait été spécifiquement testée. Les données de pharmacocinétique portant sur le golimumab sont également moins importantes qu'avec les 2 autres anti-TNF et la place de cet outil dans la gestion au quotidien de ce traitement reste à déterminer. En cas d'utilisation réactive de la pharmacocinétique (après échappement),

le taux résiduel seuil retenu dans l'étude GO-LEVEL était de 2,4 µg/mL (51). Par analogie avec les autres anti-TNF, la stratégie thérapeutique proposée dans le tableau 1 peut ainsi également s'appliquer (en théorie) au golimumab en sachant que l'accès aux dosages peut s'avérer plus complexe qu'avec l'infliximab ou l'adalimumab. Concernant l'immunogénicité, celle-ci semble moindre avec le golimumab qu'avec les deux autres anti-TNF (52). Aucune étude ne s'étant intéressée au bénéfice de la combothérapie avec ce traitement : l'utilisation concomitante d'un immunosuppresseur doit se décider au cas par cas.

Quel pronostic après échec primaire d'un anti-TNF ?

La non-réponse primaire à un anti-TNF est un facteur de mauvais pronostic car elle est associée à un moins bon taux de réponse aux biothérapies de deuxième ligne. Une méta-analyse de 2018 s'intéressant aussi bien à la maladie de Crohn qu'à la RCH et regroupant les données de 8 essais randomisés a montré que les patients en échec primaire avaient un risque augmenté de 27 % d'absence de réponse à une biothérapie de seconde ligne comparativement à ceux en perte de réponse secondaire (53). Identifier précocement un malade qui ne répond pas aux anti-TNF est donc un enjeu, et souligne l'importance d'une surveillance rapprochée en raison du risque d'évolution défavorable de la maladie inflammatoire. Même si l'évaluation de l'échec primaire sous anti-TNF se base principalement sur des arguments cliniques (et correspond à l'absence de réponse après une induction), certains auteurs proposent d'aller plus loin dans la définition en disant que c'est une non-réponse clinique associée à des taux thérapeutiques d'anti-TNF (54). Ainsi, en cas de non-réponse primaire, l'utilisation des dosages doit être discutée tant l'importance pronostique d'une absence de réponse précoce à un anti-TNF doit éveiller la vigilance chez le clinicien.

Le védolizumab

Le védolizumab est un anticorps monoclonal ciblant l'intégrine alpha4-beta7qui s'administre soit par voie intraveineuse, soit – depuis peu – par voie sous-cutanée après 2 perfusions intraveineuses aux semaines 0 et 2 (55,56). Ce traitement a démontré son efficacité aussi bien dans la maladie de Crohn que dans la RCH et il a obtenu récemment l'AMM en première ligne dans la RCH après échec d'un traitement conventionnel. Son délai d'action, plus lent que les anti-TNF, impose fréquemment de débuter l'induction avec une corticothérapie concomitante. L'échec primaire sous védolizumab se définit par une absence de réponse clinique à la semaine 14 que ce soit pour la maladie de Crohn ou la RCH, soit au moment de la première perfusion en maintenance (57,58). Juste après la phase d'induction, chez les patients toujours symptomatiques à la semaine 10, une perfusion de rattrapage est envisageable avant une nouvelle évaluation à la semaine 14. Dans les études en vraie vie, respectivement 51 % et 50 % des patients étaient considérés comme répondeurs au védolizumab sans cortisone à la semaine 14 (59). La perte de réponse secondaire au traitement se définit comme un échappement clinique survenant après la semaine 14 : celle-ci est estimée à 10 % par an ce qui semble moindre qu'avec les anti-TNF (60). Dans une étude observationnelle du GETAID ayant suivi sur 3 ans 294 malades, 58,7 % des patients suivis pour une maladie de Crohn, et 52,1 % des patients suivis pour une RCH ont dû avoir une optimisation du traitement en passant d'une perfusion de 300 mg toutes les 8 semaines à une perfusion de 300 mg toutes les 4 semaines (60). Dans les études de suivi au long-cours du programme GEMINI (qui ont fait suite aux études pivots de phase III), les taux de réponse et de rémission à l'optimisation toutes les 4 semaines étaient respectivement de 41 % et 28 % (61). L'intensification de dose au-delà de 300 mg n'a pas d'intérêt avec le védolizumab intraveineux. Il n'existe à ce jour aucune donnée concernant l'optimisation des injections sous-cutanées (que ce soit concernant le raccourcissement d'intervalle ou l'intensification des doses).

Même si de nombreuses études ont montré une corrélation entre des taux sériques bas de védolizumab (en deçà de 12,7 µg/mL) et une absence de réponse clinique ou de cicatrisation muqueuse endoscopique (62,63), l'absence d'étude d'intervention dédiée empêche de proposer des schémas d'induction optimisés qui se baseraient sur les données pharmacocinétiques de cette molécule. Chez les patients en échappement secondaire, la place de la pharmacocinétique reste également à déterminer et n'est pas recommandée en pratique courante : l'attitude première reste dans tous les cas d'optimiser à une injection toutes les 4 semaines en première intention chez les patients ayant la forme intraveineuse de la molécule. Enfin, concernant l'utilisation concomitante d'un immunosuppresseur, aucune étude ne supporte ce jour la supériorité d'une telle stratégie avec le védolizumab qui est un traitement peu immunogène. L'association du védolizumab à une thiopurine (ou au méthotrexate) peut néanmoins être ponctuellement discutée dans des formes de MICI sévères, réfractaires, ou chez les malades ayant un antécédent d'immunisation avec une autre biothérapie.

L'ustékinumab

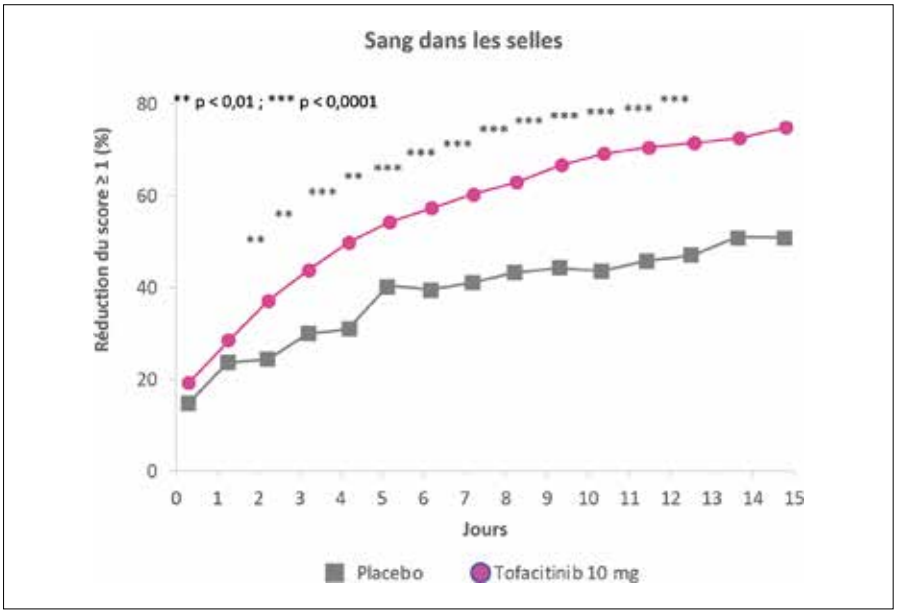
L'ustékinumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité p40 commune aux interleukines 12 et 23 qui a été initialement développé dans le psoriasis et a obtenu en 2017 une AMM pour le traitement de la maladie de Crohn réfractaire, et en 2020 dans la RCH en traitement biologique de deuxième ligne. Dans les deux maladies, la première injection est réalisée par voie intraveineuse à la dose de 6 mg/kg, la deuxième 8 semaines plus tard à la dose de 90 mg par voie sous-cutanée, puis le traitement de maintenance se fait par des injections sous-cutanées de 90 mg toutes les 8 ou toutes les 12 semaines. La non-réponse primaire se définit comme l'absence de réponse clinique à la semaine 16, soit 8 semaines après la première injection sous-cutanée à 90 mg (64,65). Dans l'essai UNITI (étude de phase III dans la maladie de Crohn), 50,5 % des patients non répondeurs cliniques à la semaine 8 étaient répondeurs à la semaine 16, ceci suggérant que l'effet clinique peut débuter après la première injection reçue par voie sous-cutanée et donc de l'existence de répondeurs dits « tardifs » (66). Dans la RCH, les études de maintenance ont également montré un taux de patients en rémission symptomatique sans corticoïdes plus importants à la semaine 16 qu'à la semaine 8 (61,0 % *versus* 40,1 %) (67). La perte de réponse secondaire

au traitement se définit comme un échappement clinique survenant après la semaine 16. Comme avec toutes les autres biothérapies, cet échappement devra être confirmé par la présence de critères objectifs d'inflammation (biologiques et/ou endoscopiques et/ou morphologiques), et après avoir éliminé une cause infectieuse. Chez les patients ayant de l'ustekinumab toutes les 12 semaines, la première étape d'optimisation sera de passer à des injections toutes les 8 semaines. Chez les patients suivis pour une maladie de Crohn, une étude française multicentrique a montré que d'optimiser les patients ayant des injections toutes les 8 semaines à une injection toutes les 4 semaines permettait d'obtenir une réponse clinique dans 61 % des cas et une rémission clinique dans 31 % des cas (68). Contrairement aux anti-TNF, l'utilisation concomitante d'un immunosuppresseur avec l'ustekinumab n'améliore pas l'efficacité et la pharmacocinétique de la molécule (69) ; de ce fait la combothérapie n'est pas recommandée avec cette biothérapie qui semble peu immunogène. Enfin, même si comme avec le védolizumab, le lien entre des taux résiduels bas (en deçà de 1,4 µg/mL) et la non-réponse primaire semble établi (69), aucune étude d'intervention ne s'est intéressée à l'utilisation des dosages de l'ustekinumab en induction ou en maintenance : la place des dosages avec cette molécule reste donc à déterminer.

Le tofacitinib

Le tofacitinib est un inhibiteur de Janus Kinase (JAK), en particulier de JAK 1 et JAK 3, se prenant par voie orale. Ce traitement n'est pas une biothérapie à proprement parler, mais une petite molécule qui a l'AMM en France dans la RCH après échec (et/ou intolérance) des immunosuppresseurs conventionnels et des anti-TNF. Après une phase d'induction de 8 semaines où les patients reçoivent une dose de 10 mg 2 fois par jour, les patients poursuivent le traitement à la dose d'entretien qui est de 5 mg 2 fois par jour (70). L'échec primaire se définit donc par l'absence de réponse clinique à la semaine 8, après la phase d'induction. Le mécanisme d'action de cette molécule est cependant rapide : l'analyse post-hoc de l'étude de phase III (OCTAVE) a ainsi montré que le nombre de patients en réponse clinique sous tofacitinib était significativement plus important que dans le groupe placebo dès le 3e jour de traitement (figure 5), et que 55,7 % des patients qui n'avaient pas répondu au 7e jour de traitement, étaient des non-répondeurs à la semaine 8 (71). Une absence de réponse clinique précoce est donc associée à un fort taux d'échec à la semaine 8. La perte de réponse secondaire sous tofacitinib se définit comme un échappement clinique survenant dans la phase de maintenance. Dans l'essai OCTAVE, 35,4 % des patients ayant reçu du tofacitinib à la dose 5 mg 2 fois par jour en maintenance ont eu une perte de réponse secondaire entre la semaine 8 et la semaine 52. Une fois l'échappement confirmé, la dose de tofacitinib peut-être remontée à 10 mg 2 fois par jour avec un taux de réponse clinique de 57,9 % à 2 mois (72). En l'état des connaissances actuelles, le tofacitinib doit s'utiliser en monothérapie, et aucune étude ne suggère un intérêt aux dosages pharmacologiques de cette molécule.

Figure 5 : Comparaison de l'évolution de l'amélioration des rectorragies (réduction du sous-score de Mayo ≥ 1) entre les patients traités par tofacitinib et un groupe placebo. D'après réf. (71)



Situations particulières

La récidive post-opératoire

Alors que l'échec primaire a été défini avec toutes les biothérapies par des critères cliniques (sur lequel vient se rajouter des critères pharmacocinétiques avec les anti-TNF), la récidive post-opératoire est une situation singulière où le critère de jugement est endoscopique avec une évaluation de la récidive sur l'anastomose iléo-colique et le néo-iléon terminal grâce au score de Rutgeerts. Chez les patients à risque, si un traitement préventif par anti-TNF est introduit en prévention de la récidive post-opératoire, l'évaluation endoscopique se fera à 6 mois et un échec sera défini comme la présence d'une récidive endoscopique ≥ à i2 selon la classification de Rutgeerts. L'étude POCER a montré qu'une optimisation thérapeutique guidée par la récidive endoscopique à 6 mois était plus efficace qu'une optimisation sur des critères clinico-biologiques, sans coloscopie à 6 mois post-opératoire (73). En cas d'optimisation du traitement (ou de changement de traitement) après la découverte d'une récidive post-opératoire infraclinique, une nouvelle endoscopie doit être discutée 1 an plus tard afin de juger de l'efficacité du traitement.

La colite aiguë grave

La colite aiguë grave, de par son caractère urgent, est une situation pour laquelle la question de l'optimisation très rapide de l'infliximab peut se poser car dans cette situation grave l'échec, qu'il soit précoce ou retardé, peut se solder par une colectomie totale. Dans ce sens, une étude irlandaise avait comparé deux groupes de patients en colite aiguë grave : le premier recevait une induction standard, et le deuxième une induc-

Tableau 2 : Évaluation clinique de la non-réponse primaire en fonction du traitement choisi

Biothérapie	Évaluation de la non-réponse primaire (en semaines après l'induction)
Infliximab	Semaine 14
Adalimumab	Semaine 8 dans la maladie de Crohn Entre la semaine 12 et la semaine 16 dans la RCH
Golimumab	Semaine 10
Védolizumab	Semaine 14 (avec possibilité de faire une perfusion supplémentaire à la semaine 10 en cas de maladie toujours active)
Ustékinumab	Semaine 16
Tofacitinib	Semaine 8 (56 % des patients non répondeurs à J7 ne répondront pas à S8)

Tableau 3 : Modalités d'optimisation selon le traitement choisi

Biothérapie	Modalités d'optimisation
Infliximab	Raccourcissement d'intervalle (toutes les 6, voire toutes les 4 semaines) : surtout si effet fin de dose Augmentation de dose (jusqu'à 10 mg/kg) Alternative : réalisation d'une nouvelle induction (S0 – S2 – S6)
Adalimumab	Raccourcissement d'intervalle (40 mg toutes les semaines) Augmentation de dose (80 mg toutes les 2 semaines) Alternative : réalisation d'une nouvelle induction (160 / 80 / 40) Discuter au cas par cas d'une deuxième optimisation jusqu'à 80 mg par semaine
Golimumab	Augmentation de dose : 100 mg toutes les 4 semaines (chez les patients auparavant à 50 mg/4semaines) Discuter au cas par cas d'une optimisation à 100 mg/2semaines chez les patients déjà optimisés une fois (ou chez les patients d'emblée à 100 mg/4semaines)
Védolizumab	Raccourcissement d'intervalle : 300 mg toutes les 4 semaines
Ustékinumab	Raccourcissement d'intervalle : passage de 90mg/12 semaines à 90 mg/8 semaines Chez les patients déjà 90 mg/8 semaines, discuter au cas par cas d'une optimisation à 90 mg/4 semaines
Tofactinib	Passage de 5 mg 2 fois par jour à 10 mg 2 fois par jour

tion optimisée (avec 3 doses d'IFX dans un délai médian de 24 jours). À la fin de l'induction, le taux de colectomie était plus bas dans le groupe « optimisé » mais cet effet s'estompait au fil du suivi pour n'être plus significatif à la fin de l'étude (74). Plus récemment, une méta-analyse a également montré que le taux de colectomie n'était pas plus bas chez les patients recevant des schémas d'induction d'IFX optimisés (75). Ainsi, et en l'absence d'essai contrôlé randomisé disponible, il semble difficile à ce jour de proposer des schémas d'induction « optimisés » d'IFX dans la colite aiguë grave puisque ces derniers ne semblent pas diminuer le recours à la chirurgie.

La maladie de Crohn ano-périnéale fistulisante

La maladie de Crohn ano-périnéale fistulisante est une situation grave pour laquelle plusieurs publications ont démontré une association entre une cicatrisation périnéale et des taux résiduels élevés d'IFX. Dans l'étude de Davidov *et al*. des taux résiduels d'IFX ≥ à 9,25 µg/mL à la semaine 2 et ≥ à 7,25 µg/mL à la semaine 6 étaient prédictifs d'une cicatrisation des fistules à la semaine 14 ; de même dans une analyse post-hoc d'ACCENT-II, des taux résiduels ≥ 7,2 µg/mL à la semaine 14 étaient associés à des taux plus importants de rémission périnéale (76). Cette association entre taux sériques élevés d'IFX et cicatrisation des fistules doit faire discuter dans la pratique clinique d'une optimisation rapide et soutenue de l'IFX en cas de non-cicatrisation avec un usage de la pharmacocinétique pouvant guider cette stratégie. Dans cette situation complexe, où l'IFX est un traitement de choix, il faudra également s'assurer que cette molécule ait été assez optimisée avant de changer de stratégie thérapeutique. Un essai contrôlé randomisé d'intervention, étudiant un usage proactif des taux sériques d'IFX dans cette situation spécifique est en cours, ce qui nous permettra de préciser nos stratégies de prescription de l'IFX dans la maladie ano-périnéale fistulisante dans les années à venir.

Conclusion

Au moment d'envisager une stratégie thérapeutique et d'organiser le suivi du malade, il semble important de garder en tête que la non-réponse primaire se définit par l'absence de réponse clinique après une induction bien menée (tableau 2). La survenue d'un échec primaire sous anti-TNF est un facteur de mauvais pronostic et doit faire craindre une efficacité moindre des biothérapies de deuxième voire troisième intention. En cas d'échappement secondaire, l'optimisation reste la première arme thérapeutique (dont les modalités diffèrent pour chaque biothérapie, voir tableau 3) et la pharmacocinétique dite « réactive » peut alors permettre de guider la suite de la stratégie notamment chez les patients sous anti-TNF pour lesquels il existe un risque plus important d'échec immunogène qu'avec les biothérapies plus récentes. La maitrise des définitions de l'échec primaire et secondaire, du bon usage de la pharmacocinétique, et des modalités d'optimisation peut

parfois paraître comme un effort fastidieux. Il semble néanmoins que le jeu en vaille la chandelle. C'est à partir de la bonne connaissance de ces concepts que les traitements peuvent être prescrits, réévalués, et éventuellement changés avec le bon « tempo ». Avec notre arsenal thérapeutique qui s'étoffe, la question de la prise en charge est définitivement intriquée à celle du « rythme » des traitements : l'idée générale reste d'aller ni trop vite, ni trop lentement, et surtout de trouver le bon !

Références

1. Colombel J-F, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, *et al*. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 23 déc 2017;390(10114):2779-89.
2. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, *et al*. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet. 4 mai 2002;359(9317):1541-9.
3. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, *et al*. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 15 avr 2010;362(15):1383-95.
4. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, *et al*. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 8 déc 2005;353(23):2462-76.
5. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, *et al*. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. Gut. avr 2009;58(4):492-500.
6. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, *et al*. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. Lancet Gastroenterol Hepatol. mai 2019;4(5):341-53.
7. Arias MT, Vande Casteele N, Vermeire S, de Buck van Overstraeten A, Billiet T, Baert F, *et al*. A panel to predict long-term outcome of infliximab therapy for patients with ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. mars 2015;13(3):531-8.
8. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, *et al*. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med. 26 févr 2004;350(9):876-85.
9. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, *et al*. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. Gastroenterology. févr 2014;146(2):392-400.e3.
10. Feagan BG, McDonald JWD, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TP, *et al*. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. Gastroenterology. mars 2014;146(3):681-688.e1.
11. Bar-Yoseph H, Levhar N, Selinger L, Manor U, Yavzori M, Picard O, *et al*. Early drug and anti-infliximab antibody levels for prediction of primary nonresponse to infliximab therapy. Aliment Pharmacol Ther. janv 2018;47(2):212-8.
12. van Hoeve K, Dreesen E, Hoffman I, Van Assche G, Ferrante M, Gils A, *et al*. Higher Infliximab Trough Levels Are Associated With Better Outcome in Paediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 15 nov 2018;12(11):1316-25.
13. Beltrán B, Iborra M, Sáez-González E, Marqués-Miñana MR, Moret I, Cerrillo E, *et al*. Fecal Calprotectin Pretreatment and Induction Infliximab Levels for Prediction of Primary Nonresponse to Infliximab Therapy in Crohn's Disease. Dig Dis Basel Switz. 2019;37(2):108-15.
14. Vande Casteele N, Jeyarajah J, Jairath V, Feagan BG, Sandborn WJ. Infliximab Exposure-Response Relationship and Thresholds Associated With Endoscopic Healing in Patients With Ulcerative Colitis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. août 2019;17(9):1814-1821.e1.
15. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, Wang J, Tang KL, Xu Z, *et al*. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. Gut. nov 2014;63(11):1721-7.
16. Papamichael K, Van Stappen T, Vande Casteele N, Gils A, Billiet T, Tops S, *et al*. Infliximab Concentration Thresholds During Induction Therapy Are Associated With Short-term Mucosal Healing in Patients With Ulcerative Colitis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. avr 2016;14(4):543-9.
17. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. Am J Gastroenterol. mars 2009;104(3):760-7.
18. Kopylov U, Mantzaris GJ, Katsanos KH, Reenaers C, Ellul P, Rahier JF, *et al*. The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab. Aliment Pharmacol Ther. févr 2011;33(3):349-57.
19. Hendler SA, Cohen BL, Colombel J-F, Sands BE, Mayer L, Agarwal S. High-dose infliximab therapy in Crohn's disease: clinical experience, safety, and efficacy. J Crohns Colitis. mars 2015;9(3):266-75.
20. Srinivasan A, Vasudevan A, McFarlane A, Sparrow MP, Gibson PR, Van Langenberg DR. Anti-TNF Re-induction Is as Effective, Simpler, and Cheaper Compared With Dose Interval Shortening for Secondary Loss of Response in Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 28 févr 2018;12(3):280-8.
21. Roblin X, Rinaudo M, Del Tedesco E, Phelip JM, Genin C, Peyrin-Biroulet L, *et al*. Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. Am J Gastroenterol. août 2014;109(8):1250-6.
22. Ordás I, Feagan BG, Sandborn WJ. Therapeutic drug monitoring of tumor necrosis factor antagonists in inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. oct 2012;10(10):1079-87; quiz e85-86.
23. Yarur AJ, Jain A, Sussman DA, Barkin JS, Quintero MA, Princen F, *et al*. The association of tissue anti-TNF drug levels with serological and endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease: the ATLAS study. Gut. févr 2016;65(2):249-55.
24. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernolle G, Van Steen K, *et al*. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. juin 2015;148(7):1320-1329.e3.
25. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, *et al*. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. Gastroenterology. avr 2018;154(5):1343-1351.e1.
26. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, Yavzori M, Picard O, Fudim E, *et al*. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. avr 2013;11(4):444-7.
27. Roblin X, Williet N, Boschetti G, Phelip J-M, Del Tedesco E, Berger A-E, *et al*. Addition of azathioprine to the switch of anti-TNF in patients with IBD in clinical relapse with undetectable anti-TNF trough levels and antidrug antibodies: a prospective randomised trial. Gut. juill 2020;69(7):1206-12.
28. Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, Har-Noy O, *et al*. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. Gut. août 2014;63(8):1258-64.
29. Sazonovs A, Kennedy NA, Moutsianas L, Heap GA, Rice DL, Reppell M, *et al*. HLA-DQA1*05 Carriage Associated With Development of Anti-Drug Antibodies to Infliximab and Adalimumab in Patients With Crohn's Disease. Gastroenterology. janv 2020;158(1):189-99.

30. Vande Casteele N, Herfarth H, Katz J, Falck-Ytter Y, Singh S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Therapeutic Drug Monitoring in the Management of Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology. sept 2017;153(3):835-857.e6.

31. Schreiber S, Ben-Horin S, Leszczyszyn J, Dudkowiak R, Lahat A, Gawdis-Wojnarska B, *et al*. Randomized Controlled Trial: Subcutaneous vs Intravenous Infliximab CT-P13 Maintenance in Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. juin 2021;160(7):2340-53.

32. Smith *et al.* Efficacité en vraie vie d'un switch de l'infliximab (IFX) IV vers le SC en traitement d'entretien. OP0155. UEGW2021.

33. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, *et al*. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. Gastroenterology. févr 2006;130(2):323-33; quiz 591.

34. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, *et al*. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. Gut. sept 2007;56(9):1232-9.

35. Colombel J-F, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, *et al.* Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology. janv 2007;132(1):52-65.

36. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel J-F, D'Haens G, Wolf DC, *et al.* Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. févr 2012;142(2):257-265.e1-3.

37. D'Haens G, Sandborn WJ, Loftus EV, *et al*. High *versus* standard adalimumab induction dosing regimens in patients with moderately to severely active Crohn's disease: results from the SERENE-CD induction study [UEG Week abstract LB27]. United European Gastroenterol J. 2019;7(8 suppl).

38. Sandborn *et al*. Higher vs. standard adalimumab maintenance regimens in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Results from the SERENE-UC maintenance study.

39. Papamichael K, Baert F, Tops S, Assche GV, Rutgeerts P, Vermeire S, *et al*. Post-Induction Adalimumab Concentration is Associated with Short-Term Mucosal Healing in Patients with Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis. janv 2017;11(1):53-9.

40. Assa A, Matar M, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, *et al.* Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children With Crohn's Disease Compared With Reactive Monitoring. Gastroenterology. oct 2019;157(4):985-996.e2.

41. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. Am J Gastroenterol. avr 2011;106(4):674-84.

42. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, *et al.* The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. J Crohns Colitis. févr 2010;4(1):28-62.

43. Bouguen G, Laharie D, Nancey S, Hebuterne X, Flourie B, Filippi J, *et al*. Efficacy and safety of adalimumab 80 mg weekly in luminal Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. mai 2015;21(5):1047-53.

44. Baert F, Vande Casteele N, Tops S, Noman M, Van Assche G, Rutgeerts P, *et al.* Prior response to infliximab and early serum drug concentrations predict effects of adalimumab in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. déc 2014;40(11-12):1324-32.

45. Verstockt B, Moors G, Bian S, Van Stappen T, Van Assche G, Vermeire S, *et al.* Influence of early adalimumab serum levels on immunogenicity and long-term outcome of anti-TNF naive Crohn's disease patients: the usefulness of rapid testing. Aliment Pharmacol Ther. oct 2018;48(7):731-9.

46. Ungar B, Engel T, Yablecovitch D, Lahat A, Lang A, Avidan B, *et al*. Prospective Observational Evaluation of Time-Dependency of Adalimumab Immunogenicity and Drug Concentrations: The POETIC Study. Am J Gastroenterol. juin 2018;113(6):890-8.

47. Dulai PS, Siegel CA, Colombel J-F, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: Monotherapy with antitumour necrosis factor α agents versus combination therapy with an immunosuppressive for IBD. Gut. déc 2014;63(12):1843-53.

48. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, *et al.* Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. J Crohns Colitis. nov 2016;10(11):1259-66.

49. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, *et al.* Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. janv 2014;146(1):85-95; quiz e14-15.

50. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, *et al.* Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. janv 2014;146(1):96-109.e1.

51. Samaan MA, Cunningham G, Tamilarasan AG, Beltran L, Pavlidis P, Ray S, *et al.* Therapeutic thresholds for golimumab serum concentrations during induction and maintenance therapy in ulcerative colitis: results from the GO-LEVEL study. Aliment Pharmacol Ther. juill 2020;52(2):292-302.

52. Adedokun OJ, Xu Z, Marano CW, Strauss R, Zhang H, Johanns J, *et al.* Pharmacokinetics and Exposure-response Relationship of Golimumab in Patients with Moderately-to-Severely Active Ulcerative Colitis: Results from Phase 2/3 PURSUIT Induction and Maintenance Studies. J Crohns Colitis. janv 2017;11(1):35-46.

53. Singh S, George J, Boland BS, Vande Casteele N, Sandborn WJ. Primary Non-Response to Tumor Necrosis Factor Antagonists is Associated with Inferior Response to Second-line Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. J Crohns Colitis. 25 mai 2018;12(6):635-43.

54. Papamichael K, Gils A, Rutgeerts P, Levesque BG, Vermeire S, Sandborn WJ, *et al.* Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: evolution in the definition and management of primary nonresponse. Inflamm Bowel Dis. janv 2015;21(1):182-97.

55. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, Krznarić Ž, Kobayashi T, Yao X, *et al*. Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. Gastroenterology. févr 2020;158(3):562-572.e12.

56. Vermeire S, D'Haens G, Baert F, Danese S, Kobayashi T, Loftus EV, *et al.* Efficacy and Safety of Subcutaneous Vedolizumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the VISIBLE 2 Randomised Trial. J Crohns Colitis. 17 août 2021;jjab133.

57. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, *et al.* Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 22 août 2013;369(8):699-710.

58. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, *et al*. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 22 août 2013;369(8):711-21.

59. Amiot A, Grimaud J-C, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, *et al.* Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. nov 2016;14(11):1593-1601.e2.

60. Amiot A, Serrero M, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, *et al*. Three-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study. Aliment Pharmacol Ther. juill 2019;50(1):40-53.

61. Loftus EV, Colombel J-F, Feagan BG, Vermeire S, Sandborn WJ, Sands BE, *et al.* Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis. 2017;11(4):400-11.

62. Yacoub W, Williet N, Pouillon L, Di-Bernado T, De Carvalho Bittencourt M, Nancey S, *et al.* Early vedolizumab trough levels predict mucosal healing in inflammatory bowel disease: a multicentre prospective observational study. Aliment Pharmacol Ther. avr 2018;47(7):906-12.

63. Osterman MT, Rosario M, Lasch K, Barocas M, Wilbur JD, Dirks NL, *et al.* Vedolizumab exposure levels and clinical outcomes in ulcerative colitis: determining the potential for dose optimisation. Aliment Pharmacol Ther. févr 2019;49(4):408-18.

64. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, *et al.* Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med. 17 nov 2016;375(20):1946-60.

65. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, *et al.* Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 26 sept 2019;381(13):1201-14.

66. Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, Gasink C, Jacobstein D, Zou B, *et al.* IM-UNITI: Three-year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 1 janv 2020;14(1):23-32.

67. Panaccione R, Danese S, Sandborn WJ, O'Brien CD, Zhou Y, Zhang H, *et al.* Ustekinumab is effective and safe for ulcerative colitis through 2 years of maintenance therapy. Aliment Pharmacol Ther. déc 2020;52(11-12):1658-75.

68. Fumery M, Peyrin-Biroulet L, Nancey S, Altwegg R, Gilletta C, Veyrard P, *et al.* Effectiveness And Safety Of Ustekinumab Intensification At 90 Mg Every Four Weeks In Crohn's Disease: A Multicenter Study. J Crohns Colitis. 8 sept 2020;jjaa177.

69. Adedokun OJ, Xu Z, Gasink C, Jacobstein D, Szapary P, Johanns J, *et al.* Pharmacokinetics and Exposure Response Relationships of Ustekinumab in Patients With Crohn's Disease. Gastroenterology. mai 2018;154(6):1660-71.

70. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, *et al.* Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 4 mai 2017;376(18):1723-36.

71. Hanauer S, Panaccione R, Danese S, Cheifetz A, Reinisch W, Higgins PDR, *et al.* Tofacitinib Induction Therapy Reduces Symptoms Within 3 Days for Patients With Ulcerative Colitis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. janv 2019;17(1):139-47.

72. Sands BE, Armuzzi A, Marshall JK, Lindsay JO, Sandborn WJ, Danese S, *et al.* Efficacy and safety of tofacitinib dose de-escalation and dose escalation for patients with ulcerative colitis: results from OCTAVE Open. Aliment Pharmacol Ther. janv 2020;51(2):271-80.

73. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, *et al.* Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. Lancet Lond Engl. 11 avr 2015;385(9976):1406-17.

74. Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE, Nanda KS, Keegan D, Byrne K, *et al.* An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. févr 2015;13(2):330-335.e1.

75. Nalagatla N, Falloon K, Tran G, Borren NZ, Avalos D, Luther J, *et al.* Effect of Accelerated Infliximab Induction on Short- and Long-term Outcomes of Acute Severe Ulcerative Colitis: A Retrospective Multicenter Study and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. févr 2019;17(3):502-509.e1.

76. Papamichael K, Vande Casteele N, Jeyarajah J, Jairath V, Osterman MT, Cheifetz AS. Higher Postinduction Infliximab Concentrations Are Associated With Improved Clinical Outcomes in Fistulizing Crohn's Disease: An ACCENT-II Post Hoc Analysis. Am J Gastroenterol. 1 mai 2021;116(5):1007-14.

5.

Les cinq points forts

- Un échec primaire se définit par l'absence de réponse clinique à un traitement d'induction avec, pour les anti-TNF, un taux plasmatique thérapeutique adéquat.
- L'échec secondaire se définit par une perte de réponse survenant durant la phase d'entretien chez un patient ayant répondu initialement.
- En cas d'échec secondaire, une optimisation de la biothérapie en cours est à privilégier.
- En cas d'échappement, les dosages pharmacocinétiques (taux résiduels et anticorps anti-médicaments) permettent de guider la suite de la stratégie thérapeutique.
- En cas d'échappement immunogène sous anti-TNF, le deuxième anti-TNF doit être prescrit avec un immunosuppresseur concomitant.

Comment traiter une poussée compliquée inaugurale de maladie de Crohn luminale ?

Anthony BUISSON

Service de médecine de l'appareil digestif - CHU Estaing, 1 place Lucie et Raymond Aubrac - 63003 CLERMONT-FERRAND

a_buisson@chu-clermontferrand.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir définir une poussée compliquée inaugurale
- Connaître les traitements médicaux et la stratégie thérapeutique
- Savoir évaluer l'efficacité du traitement médical
- Connaître les indications chirurgicales

LIENS D'INTÉRÊTS

Anthony BUISSON déclare avoir exercé une activité de consultant pour Abbvie, Amgen, Arena, Biogen, Celltrion, CTMA, Ferring, Galapagos, Janssen, Nexbiome, Pfizer, Takeda, Tillotts, de conférencier pour Abbvie, Amgen, Biogen, Celltrion, Ferring, Janssen, Pfizer, Takeda, Tillotts, Viforpharma et avoir obtenu des financements de recherche de la part de Abbvie, Celltrion, Pfizer et Takeda.

MOTS-CLÉS

Maladie de Crohn ; complications ; anti-TNF

ABRÉVIATIONS

CDAI : Crohn's disease activity index
CDOS : Crohn's disease obstructive score ; GETAID : groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires digestives ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; PEG : polyéthylène glycol ; TDM : tomodensitométrie ; TNF : tumor necrosis factor

Introduction

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) dont l'évolution naturelle tend vers la destruction intestinale (sténose, fistule ou résection intestinale) et qui peut considérablement altérer la qualité de vie des patients. La maladie de Crohn luminale se révèle sous forme inflammatoire, c'est-à-dire non compliquée, dans environ 80 % des cas au diagnostic (1). Les formes luminales compliquées inaugurales concernent donc environ un patient sur 5 au moment du diagnostic et peuvent être de deux types : sténosantes, pénétrantes (présence d'une ou plusieurs fistules intra-abdominales indépendamment de la présence de lésions ano-périnéales) ou les deux de manière concomitante. Il faut noter que les formes compliquées sont plus fréquentes en cas d'atteinte iléale de la maladie (2).

Formes sténosantes inaugurales

Épidémiologie et diagnostic

Les formes sténosantes sont préférentiellement localisées au niveau de l'iléon ou de la valvule iléo-caecale et touchent entre 5 et 10 % des patients au moment du diagnostic (1,2). La symptomatologie est différente de la forme luminale classique avec une diarrhée au second plan ou absente. En revanche, on observe des douleurs abdominales fréquentes associées à des signes obstructifs tels qu'un syndrome de Koenig (douleurs abdominales déclenchées par les repas, de localisation constante et cédant brutalement avec le passage de gaz et/ou de selles parfois suivies d'une débâcle diarrhéique), des nausées, voire des vomissements, une restriction alimentaire et un amaigrissement involontaire. Il faut noter qu'une maladie de Crohn sténosante peut être asymptomatique ou paucisymptomatique dans certains cas et découverte en endoscopie ou en imagerie. Les indices d'activité de la maladie tels que le CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) ou l'indice d'Harvey-Bradshaw ne sont pas adaptées à ces formes. Le CDOS (*Crohn's disease obstructive score*), variant de 0 à 6, est basé sur la présence, l'intensité et la durée de douleurs obstructives, la présence de nausées ou vomissements associés, de restriction alimentaire et d'une hospitalisation reliée. Il a été développé et proposé au cours de l'étude CREOLE (3), mais reste à valider dans une cohorte indépendante. Le diagnostic est rarement évoqué en première intention devant cette symptomatologie, mais l'imagerie abdominale, souvent réalisée dans le contexte sub-occlusif, permet d'évoquer une maladie de Crohn. Comme pour la forme non compliquée, le diagnostic de maladie de Crohn sténosante repose sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques, biologiques, endoscopiques et histologiques. Si l'endoscopie reste centrale, elle peut être rendue difficile par les symptômes obstructifs responsables d'une préparation mal tolérée par les patients et donc potentiellement de mauvaise qualité. De plus, la sténose, définie endoscopiquement comme un rétrécissement de la lumière digestive rendant impossible ou difficile le passage par

un coloscope adulte (4), peut s'avérer non franchissable par l'endoscope, rendant la coloscopie incomplète. L'imagerie est donc particulièrement importante dans le diagnostic des formes sténosantes. Si le scanner abdominal est souvent réalisé en urgence compte tenu de la symptomatologie, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen de référence en raison de l'absence d'irradiation (5). On parle d'entéro-IRM en raison de l'utilisation d'une distension intestinale par 0,5 à 1 L de polyéthylène glycol (PEG) par voie orale (pas de sonde d'entéroclyse), qui est nécessaire afin de visualiser au mieux les lésions. Cette dénomination ne doit pas faire oublier qu'il permet également l'examen du colon. L'entéro-TDM est une alternative présentant des performances relativement proches, mais dont l'utilisation est limitée par les problèmes d'irradiation précédemment cités. La définition en IRM d'une sténose, proposée par un consensus d'experts en 2018 reposait sur l'association des 3 critères suivants : rétrécissement (au moins 50 %) localisé de la lumière intestinale, épaississement pariétal associé et dilatation pré-sténotique (> 3 cm) (5). Il faut noter que l'IRM permet une meilleure évaluation des lésions que l'endoscopie (longueur, atteinte péri-intestinale, fistule ou abcès associés) mais reste moins sensible. Aussi n'est-il pas rare d'avoir une sténose modérée, notamment valvulaire, en endoscopie qui n'est pas visible en IRM.

Traitement médical d'une forme sténosante inaugurale

Si l'arsenal thérapeutique s'est élargi ces dernières années, il faut bien reconnaître que les données d'efficacité des traitements immunosuppresseurs ou des biothérapies restent limitées et d'un faible niveau de preuve dans la maladie de Crohn sténosante (6). Les corticoïdes sont souvent prescrits dans cette situation. Une étude précédant l'ère des biothérapies indiquait que sur une cohorte de 68 patients hospitalisés et traités par corticoïdes pour une maladie de Crohn sténosante, seuls 11 (16,2 %) d'entre eux n'avaient pas été opérés au cours du suivi (médiane = 8 ans). Ainsi, la corticothérapie ne doit être considérée que comme un traitement symptomatique de courte durée au cours des formes sténosantes (donc inutile en l'absence de symptômes) d'autant plus qu'elle augmente le risque de complications péri-opératoires et donc de stomie provisoire (7). Les données concernant l'efficacité des thiopurines en cas de maladie de Crohn sténosante sont faméliques et ne permettent pas de recommander cette classe thérapeutique en monothérapie dans cette indication (6). Après avoir été refroidi dans un premier temps par des données préliminaires suggérant que les anti-TNF pourraient aggraver les sténoses préexistantes, l'utilisation des anti-TNF semble maintenant justifiée par les données de l'étude CREOLE (3) conduite par le GETAID (groupe d'études thérapeutique des affections inflammatoires digestives). Il s'agissait d'une cohorte prospective observationnelle incluant des patients naïfs de biothérapie mis sous adalimumab pour une maladie de Crohn iléale sténosante symptomatique. Parmi les 97 patients inclus, 62 (64 %) étaient considérés en succès thérapeutique, défini comme le maintien à la semaine 24 du traitement par adalimumab, sans corticoïde, sans dilatation endoscopique ni résection intestinale (3). Les données à longs termes montrent que 46 % des 62 patients étaient encore sous adalimumab avec une médiane de suivi à 4 ans. Au total, 47 % des patients initialement inclus ont dû être opérés au cours du suivi. Des facteurs prédictifs de succès thérapeutiques à la semaine 24 ont été identifiés permettant de stratifier les patients en fonction de leur probabilité de succès sous traitement médical. Ils incluaient les 7 critères cliniques et radiologiques (IRM) suivants : thiopurines concomitantes, CDOS > 4, durée depuis l'apparition des symptômes obstructifs < 5 semaines, longueur de sténose < 12 cm, diamètre maximal pré-sténotique compris entre 18 et 29 mm, une prise de contraste tardive en séquence T1 et l'absence de fistule associée. Un score ≤ 2, = 3 ou ≥ 4 était associé à une probabilité de succès à 24 semaines de 6 %, 61 % et 89 %, respectivement (**tableau 1**). Ces critères de médecine de précision méritent néanmoins d'être validés dans des cohortes indépendantes. En plus de son intérêt diagnostique évoqué plus haut, l'IRM a donc égale-

Tableau 1 : Facteurs prédictifs de réponse au traitement médical (anti-TNF) en cas de maladie de Crohn sténosante d'après l'étude CREOLE

Facteurs de bon pronostic	Score
Immunosuppresseur associé	**1 point**
Crohn's disease obstructive score (CDOS) > 4	**1 point**
Durée des symptômes obstructifs < 5 semaines	**1 point**
Longueur de la sténose < 12 cm	**1 point**
Diamètre maximal de la dilatation pré-sténotique comprise entre 18 et 29 mm	**1 point**
Prise de contraste marquée après injection (séquence T1) au temps tardif	**1 point**
Absence de fistule associée	**1 point**

Score de CREOLE	
Score de CREOLE ≤ **2** => probabilité de succès thérapeutique = **6 %**	
Score de CREOLE = **3** => probabilité de succès thérapeutique = **61 %**	
Score de CREOLE ≥ **4** => probabilité de succès thérapeutique = **89 %**	

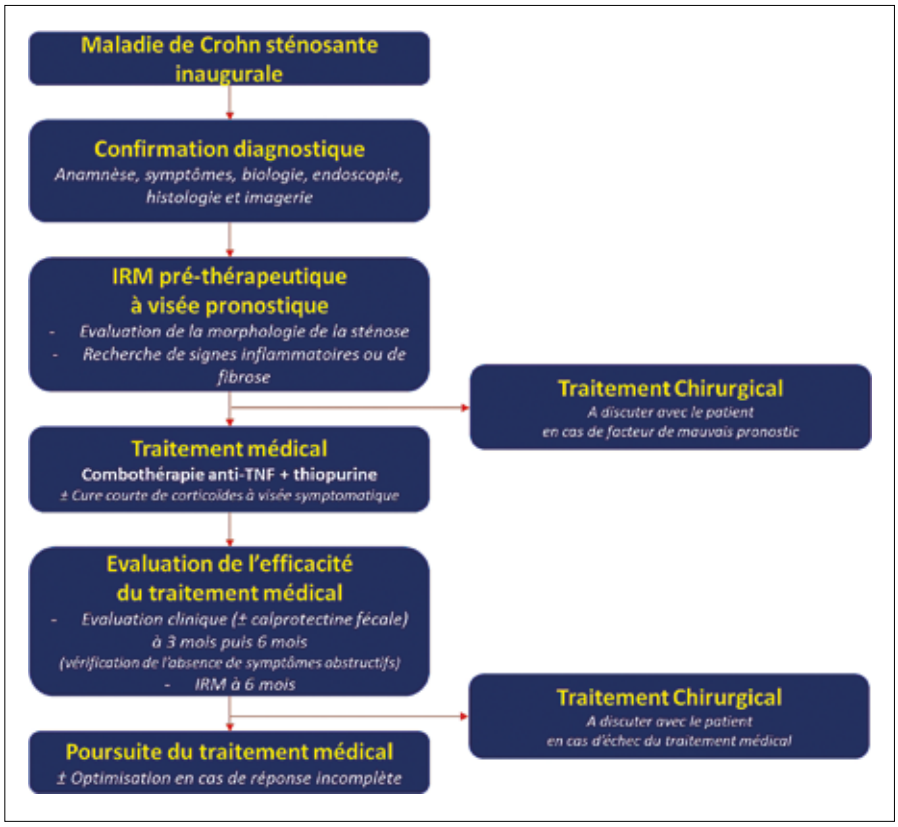
ment un intérêt dans la prédiction de la réponse au traitement médical (anti-TNF notamment). La présentation dichotomique entre sténose inflammatoire et fibreuse doit être abandonnée au profit d'une vision plus réaliste caractérisée par un continuum entre ces deux entités. Les traitements médicaux seront d'autant plus efficaces que le curseur se déplacera vers la composante inflammatoire. Toutefois, des critères liés à la morphologie de la sténose doivent être également pris en compte pour prédire la réponse au traitement médical. Ainsi, le caractère serré d'une sténose, illustré de manière directe (réduction de la lumière intestinale) ou indirecte (diamètre de la dilatation pré-sténotique), comme sa longueur ou la présence d'une fistule associée semblent être associés à une diminution de la probabilité d'efficacité des traitements médicaux (8).

En revanche, aucune donnée n'est actuellement disponible quant à l'efficacité de l'ustekinumab ou du vedolizumab dans la maladie de Crohn sténosante. Un algorithme de prise en charge de la maladie de Crohn inaugurale sténosante est proposé **figure 1**. En l'absence de données scientifiques en cas d'échec primaire à un premier anti-TNF, la prise en charge n'est pas consensuelle, ce qui pourrait rendre utile de discuter la prise en charge thérapeutique avec un centre expert.

Comment évaluer le succès d'un traitement médical au cours d'une forme sténosante inaugurale ?

Il n'existe actuellement aucun consensus sur la façon d'évaluer le succès du traitement médical dans la maladie de Crohn sténosante. Dans l'étude CREOLE, le succès thérapeutique était défini à 6 mois comme la poursuite du traitement médical (adalimumab dans cette étude) sans recours à une corticothérapie au-delà de la 8e semaine de traitement, sans dilatation endoscopique ou résection intestinale. Cette définition semble malgré tout trop subjective et dépendante de la pratique des différents cliniciens. Un avis d'expert, publié en 2018, proposait une définition clinico-radiologique pour l'évaluation de l'efficacité des traitements ciblant fibrose (les traitements disponibles traitent l'inflammation et non la fibrose à l'heure actuelle) dans la maladie de Crohn sténosante entre 24 et 48 semaines incluant la disparition des symptômes obstructifs et une amélioration des lésions en IRM (5). Les signes IRM proposés étaient : 1) augmentation d'au moins 50 % du diamètre de la lumière intestinale, 2) diminution d'au moins 50 % de l'épaisseur pariétale, 3) baisse d'au moins 50 % du diamètre de la dilatation pré-sténotique, ou un diamètre pré-sténotique redevenu normal ou < 2,5 cm (5). Cette définition, très morphologique, ne prend pas en compte l'activité inflammatoire et ne semble donc pas applicable pour évaluer l'efficacité des biothérapies actuelles. Compte tenu de l'absence de consensus, une approche pragmatique est donc de proposer une définition utilisable en pratique quotidienne. La rémission clinique, c'est-à-dire la disparition des symptômes obstructifs semble l'objectif indispensable mais probablement insuffisant, notamment lors d'une maladie inaugurale. Une amélioration des lésions en IRM devrait être associée même s'il n'existe, comme dans la maladie luminale, aucune définition consensuelle à ce jour. On peut tout de même considérer qu'une optimisation thérapeutique (augmentation de dose ou diminution de l'intervalle) devrait être proposée en cas de persistance de signes inflammatoires marqués (épaississement pariétal important, œdème important, ulcères ou signes d'inflammation péri-intestinale). Un dosage de calprotectine fécal pourrait être utile dans ce contexte pour évaluer la cinétique de l'activité inflammatoire. En revanche, les caractéristiques morphologiques de la sténose tels que son caractère serré, illustré directement par le diamètre luminal, ou indirectement par la dilatation pré-sténotique, ou sa longueur semblent plutôt correspondre à des facteurs prédictifs de recours à la chirurgie qu'à des critères sur lesquels baser une éventuelle intensification thérapeutique même si une aggravation des caractéristiques morphologiques de cette sténose pourrait faire discuter une optimisation thérapeutique. En cas de persistance de symptômes obstructifs malgré une optimisation maximale du premier anti-TNF, une chirurgie doit être discutée avec le patient. Une question difficile reste de savoir s'il faut changer de traitement en cas de rémission clinique obtenue sous anti-TNF optimisé au maximum (disparition des symptômes obstructifs) mais persistance de signes inflammatoires en IRM. Dans cette situation, un avis auprès d'un centre expert pourrait être utile.

Figure 1 : Proposition d'algorithme de prise en charge d'une maladie de Crohn sténosante inaugurale



Indications chirurgicales au cours d'une maladie de Crohn sténosante inaugurale

Il faut retenir que la décision chirurgicale doit être individualisée et discutée avec les patients.

La chirurgie peut être proposée à tout moment dans la prise en charge d'une sténose symptomatique. Le choix entre traitement médical et chirurgie s'appuiera sur la balance entre les bénéfices (chance de succès) et les risques (effets secondaires pour le traitement médical et risque de stomie provisoire et de conversion en laparotomie pour la chirurgie). Il faut toutefois garder en tête qu'en raison de l'histoire naturelle de la récidive post-opératoire de la maladie de Crohn, une biothérapie sera nécessaire dans la majorité des cas (9). Dans l'étude LIRIC, comparant l'infliximab à une résection iléo-cæcale en cas d'iléïte non abcédée résistante à une corticothérapie et/ou un immunosuppresseur chez les patients naïfs de biothérapie, seuls 22 % des patients avaient pu se passer de traitement (immunosuppresseurs ou anti-TNF) à 5 ans (10). Toutefois, la chirurgie semble indiquée dans certains cas spécifiques (**tableau 2**). L'étude CREOLE menée par le GETAID a permis d'identifier des facteurs prédictifs de réponse aux anti-TNF dans les formes sténosantes. Un score ≤ 2 étant associé à une probabilité de succès à 24 semaines de 6 %, une chirurgie d'emblée pourrait donc être proposée dans cette situation. La chirurgie semble également une option pertinente en cas d'échec d'un ou plusieurs traitements médicaux utilisés de manière optimale (combothérapie avec optimisation de doses) ou dans les cas beaucoup plus rares de perforation ou de découverte d'un cancer associé.

En pratique quotidienne, il n'est pas rare dans ces formes compliquées inaugurales que la chirurgie soit refusée par les patients dans un premier temps conduisant à la tentative d'un ou plusieurs traitements médicaux malgré de faibles chances de succès. Cela peut permettre de laisser le temps au patient de cheminer vers la décision chirurgicale. *A contrario*, certains patients pourront opter pour un traitement chirurgical d'emblée en espérant éviter le recours aux biothérapies.

Formes luminales fistulisantes inaugurales (hors lésions ano-périnéales)

Épidémiologie et diagnostic

Les formes fistulisantes (B3 selon la classification de Montréal) touchent préférentiellement l'iléon et représentent entre 10 et 15 % des patients au moment du diagnostic (1,2). En dehors de la forme compliquée d'abcès qui doit être suspectée devant une fièvre, une douleur abdominale importante et une CRP très élevée, les formes fistulisantes de maladie de Crohn se présentent de manière assez proche des formes luminales inflammatoires non compliquées. Des symptômes obstructifs peuvent être également présents témoignant soit d'une sténose associée soit d'une compression extrinsèque par un abcès. On distingue classiquement les fistules entéro- ou colo-cutanées de diagnostic assez aisé et les fistules internes entre l'intestin et un organe de voisinage dont certaines peuvent se révéler par une symptomatologie particulière comme les fistules entéro-vésicales (infections urinaires à répétition, fécalurie et pneumaturie). Une fistule intra-abdominale peut être découverte uniquement sur l'imagerie chez des patients asymptomatiques. La conduite diagnostique ne diffère que très peu de la forme luminale non compliquée (faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques, biologiques, endoscopiques et histologiques). La fistule est définie endoscopiquement comme un orifice profond et bien limité, avec issu de pus ou de matière fécale, ou avec suspicion de communication avec un autre organe (4). Toutefois, elle n'est pas toujours clairement identifiée ou atteinte lors de la coloscopie. L'imagerie joue donc un rôle central dans les formes fistulisantes de maladie de Crohn. En urgence, le scanner abdominal ou l'échographie peuvent être utiles pour détecter un abcès et visualiser la fistule. Mais l'examen de référence est l'IRM qui permettra d'évaluer l'activité de la maladie (comme dans les formes luminales) et d'établir la cartographie de la fistule (11).

Traitement médical d'une forme fistulisante inaugurale

Comme la chirurgie a longtemps été considérée comme nécessaire dans cette situation, peu de données sont disponibles quant à l'efficacité des traitements médicaux dans les formes fistulisantes de maladie de Crohn (hors lésions ano-périnéales). En cas d'abcès associé, il faut rappeler que la première étape consiste à prendre en charge cet abcès par antibiotiques en le drainant si possible et en privilégiant toujours la voie la moins invasive possible (endoscopique, radiologique le plus souvent voire chirurgicale). L'efficacité de la prise en charge de l'abcès doit être vérifiée avant de démarrer un éventuel traitement médical de la maladie. L'échographie peut alors être l'examen de choix. Attention, il n'est pas rare en pratique quotidienne, qu'après traitement, il persiste une coque résiduelle de l'abcès, ce qui ne doit pas empêcher la

Tableau 2 : Indications chirurgicales en cas de maladie de Crohn luminale compliquée de manière inaugurale

Maladie de Crohn sténosante	Maladie de Crohn fistulisante *(hors lésions ano-périnéales)*
Choix du patient	
Échec des traitements médicaux bien conduits *(anti-TNF optimisé en combothérapie)*	
Cancer associé (très rare)	
Risque important d'échec du traitement médical *(score de CREOLE ≤ 2)*	-
Perforation (très rare)	-

mise en route d'un traitement médical. Habituellement, il est proposé de couvrir la mise en route du traitement médical par la poursuite de l'antibiothérapie pendant 2 semaines. Les corticoïdes doivent être évités, particulièrement en cas d'abcès associé. Il n'existe pas de donnée justifiant l'utilisation des thiopurines ou du méthotrexate en monothérapie dans cette indication. Seuls les anti-TNF ont démontré un intérêt en cas de formes fistulisantes. Une cohorte rétrospective du GETAID de 48 patients avec fistules majoritairement entéro-cutanées traités par anti-TNF avait observé une fermeture complète de la fistule dans 33 % des cas à 3 mois (12). La moitié d'entre eux n'avait pas présenté de réouverture de la fistule à 3 ans (12). Au total, une résection intestinale avait dû être réalisée pour la moitié de la cohorte (12). Plus récemment, une autre étude rétrospective du GETAID s'est intéressée au devenir des fistules internes sous anti-TNF. Parmi 156 patients, le risque cumulé de résection intestinal était de 51 % à 5 ans alors que la probabilité cumulée de cicatrisation de la fistule était de 43,9 % à 5 ans (13). À noter que 20,5 % des patients avaient présenté une récidive d'abcès sous traitement (13). La présence d'une sténose était associée à un risque plus important de chirurgie et plus faible de cicatrisation de la fistule (13). L'étude MICA, une cohorte prospective du GETAID, a évalué le taux de succès thérapeutique sous anti-TNF chez les patients avec maladie de Crohn fistulisante compliquée d'abcès. Parmi les 190 patients, 117 (61,5 %) ont pu être inclus et ont été traités par anti-TNF après antibiothérapie seule (91 %) ou drainage (9 %) pour traiter l'abcès (taille médiane de 2,9 mm) (14). Un succès thérapeutique (critère composite défini comme l'absence de recours à une corticothérapie après S12, pas de récidive d'abcès, pas de résection intestinale, pas de rechute clinique (CDAI > 220 et CRP > 10 mg/L à 2 visites consécutives) et poursuite de l'adalimumab) était observé chez 84 % (87/117) des patients à la semaine 24. La probabilité cumulée d'éviter une chirurgie était de 75,4 % à 2 ans. Aucun facteur prédictif de succès thérapeutique n'avait pu être identifié.

Comment évaluer le succès d'un traitement médical au cours d'une forme fistulisante inaugurale ?

L'objectif thérapeutique doit être, comme dans les formes luminales non compliquées, d'obtenir une rémission clinique, incluant la fermeture de l'orifice externe en cas de fistule entéro- ou colo-cutanée, associée à une amélioration objective des signes inflammatoires évalués en imagerie (IRM, échographie), voire en endoscopie. La définition de la réponse thérapeutique en IRM n'est pas consensuelle, mais la persistance de signes inflammatoires marqués (épaississement pariétal important, œdème intense, ulcères ou signes d'inflammation péri-intestinale) doit conduire à une intensification thérapeutique. Le dosage de la calprotectine fécale peut être utile dans cette situation. La persistance d'une fistule interne ne doit pas être considérée comme un échec en tant que tel contrairement à la récidive d'abcès qui doit faire envisager un geste chirurgical. Un algorithme de prise en charge est proposé **figure 2**.

Indications chirurgicales au cours d'une maladie de Crohn fistulisante inaugurale

En rappelant, comme expliqué précédemment, l'importance d'une décision chirurgicale personnalisée et discutée de manière collégiale, les principales indications de résection intestinale sont l'échec de la prise en charge ou du drainage de l'abcès, l'échec d'un ou plusieurs traitements médicaux optimisés au maximum, ainsi que les rares cas de cancer (**tableau 2**). Dans la mesure du possible, il est préférable d'éviter de réaliser la résection intestinale sans avoir tenter de drainer l'abcès au préalable sous peine de devoir recourir à une résection étendue.

Figure 2 : Proposition d'algorithme de prise en charge d'une maladie de Crohn fistulisante inaugurale (hors lésions ano-périnéales)

Cas particulier de la maladie de Crohn compliquée de localisation colique

Comme précisé dans l'introduction, les formes inaugurales compliquées touchent très majoritairement le grêle, raison pour laquelle les données de la littérature concernent quasi-exclusivement la localisation iléale (1,2). Par extrapolation, les principes évoqués précédemment sont applicables aux localisations coliques incluant l'utilisation de l'IRM comme examen de référence et la prise en charge thérapeutique.

Il faut simplement garder en tête le cancer colorectal comme diagnostic différentiel en cas de sténose colique infranchissable. Fumery *et al*. avaient rapporté un risque de dysplasie de bas grade, de haut grade ou de cancer de 1 %, 0,4 % et 0,8 %, respectivement, chez 248 patients atteints de maladie de Crohn avec sténose colique infranchissable opérée malgré des biopsies préopératoires négatives.

Conclusions

La maladie de Crohn luminale se révèle sous forme compliquée de manière inaugurale dans près de 20 % des cas. L'IRM est l'examen de référence pour évaluer l'activité inflammatoire et la morphologie des lésions, voire prédire la réponse au traitement médical en cas de sténose. Les anti-TNF, prescrits en association avec des thiopurines, doivent être privilégiés dans cette situation. L'objectif du traitement doit être d'obtenir une rémission clinique avec une amélioration objectives des signes inflammatoires (IRM, calprotectine fécale). La décision de résection intestinale doit être personnalisée et prise de manière collégiale notamment en cas de souhait du patient ou d'un échec des traitements médicaux.

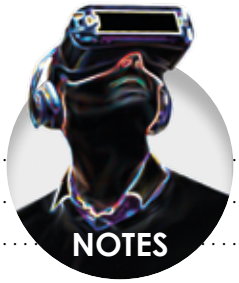
Références

1. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, *et al*. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2011;140:1785–1794.
2. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, *et al*. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. Gastroenterology 2010;139:1147–1155.
3. 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;67:53–60.
4. Buisson A, Filippi J, Amiot A, *et al*. Defining and Assessing the Reproducibility of Crohn's Disease Endoscopic Lesions: A Delphi-like Method from the GETAID. J Crohns Colitis 2021;15:1000–1008.
5. Rieder F, Bettenworth D, Ma C, *et al*. An expert consensus to standardise definitions, diagnosis and treatment targets for anti-fibrotic stricture therapies in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2018;48:347–357.
6. Schulberg JD, Wright EK, Holt BA, *et al*. Efficacy of drug and endoscopic treatment of Crohn's disease strictures: A systematic review. J Gastroenterol Hepatol 2021;36:344–361.
7. Fumery M, Seksik P, Auzolle C, *et al*. Postoperative Complications after Ileocecal Resection in Crohn's Disease: A Prospective Study From the REMIND Group. Am J Gastroenterol 2017;112:337–345.
8. Campos C, Perrey A, Lambert C, *et al*. Medical Therapies for Stricturing Crohn's Disease: Efficacy and Cross-Sectional Imaging Predictors of Therapeutic Failure. Dig Dis Sci 2017;62:1628–1636.
9. Buisson A, Chevaux J-B, Allen PB, *et al*. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:625–633.
10. Stevens TW, Haasnoot ML, D'Haens GR, *et al*. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: retrospective long-term follow-up of the LIR!C trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5:900–907.
11. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, *et al*. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. J Crohns Colitis 2017;11:135–149.
12. Amiot A, Setakhr V, Seksik P, *et al*. Long-term outcome of enterocutaneous fistula in patients with Crohn's disease treated with anti-TNF therapy: a cohort study from the GETAID. Am J Gastroenterol 2014;109:1443–1449.
13. Bouguen G, Huguet A, Amiot A, *et al*. Efficacy and Safety of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Treatment of Internal Fistulizing Crohn's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc 2020;18:628–636.
14. Pineton de Chambrun G, Pariente B, Seksik P, *et al*. Adalimumab for patients with Crohn's disease complicated by intra-abdominal abscess: a multicentre, prospective, observational cohort study. J Crohns Colitis 2019;13:S616.
15. 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 Oct;13(10):1770-5.

5

Les cinq points forts

- La maladie de Crohn luminale est révélée par une complication dans 20 % des cas.
- L'IRM permet d'évaluer l'activité inflammatoire et la morphologie des lésions, voire de prédire la réponse au traitement médical en cas de sténose.
- Les anti-TNF, prescrits en association avec des thiopurines, doivent être privilégiés dans cette situation.
- L'objectif du traitement est d'obtenir une rémission clinique avec une amélioration des marqueurs d'inflammation (IRM, calprotectine fécale).
- La décision de résection intestinale doit être prise de manière collégiale.


NOTES

GASTRO-ENTÉROLOGIE

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS

(Réponses consultables sur le site de la FMC-HGE)

➔ Carence isolée en vitamine B12 (en dehors du Biermer)

Guillaume CADIOT (Reims)

Question 1

1 seule réponse exacte

Laquelle des situations suivantes n'est pas une indication à un dosage des concentrations sériques de vitamine B12 en première intention ?

- ❍ A. Maladie de Biermer
- ❍ B. Maladie de Crohn iléale
- ❍ C. Végétalisme
- ❍ D. IPP au long cours dans le syndrome de Zollinger-Ellison
- ❍ E. Diarrhée chronique avec amaigrissement

Question 2

1 seule réponse exacte

En cas de carence en vitamine B12 sans cause évidente, où doivent être réalisées les biopsies digestives ?

- ❍ A. Iléon
- ❍ B. Duodénum
- ❍ C. Iléon, antre et fundus
- ❍ D. Antre et fundus
- ❍ E. Duodénum, antre et fundus

Question 3

1 seule réponse exacte

En cas de carence en vitamine B12 confirmée, quelle est la seule circonstance où il est démontré que la supplémentation en vitamine B12 est aussi efficace per os que par voie IM

- ❍ A. Maladie de Biermer
- ❍ B. Iléite crohnienne
- ❍ C. Résection iléo-caecale pour maladie de Crohn
- ❍ D. Gastrectomie totale
- ❍ E. Chirurgie bariatrique

➔ *Helicobacter Pylori* / diagnostic, indications et modalités d'éradication

Frédéric HELUWAERT (Annecy)

Question 1

1 seule réponse exacte

Concernant les méthodes d'identification de* Helicobacter Pylori*, quelle est la proposition juste :

- ❍ A. La sérologie peut conclure à tort à l'absence de la bactérie en cas de prise récente d'IPP
- ❍ B. Le test respiratoire à l'urée marquée peut conclure à tort à l'absence de la bactérie s'il n'est pas respecté un délai de « SANS ANTIBIOTIQUE depuis 4 semaines et SANS IPP depuis 2 semaines »
- ❍ C. La sensibilité des biopsies gastriques réalisées sous IPP pour la détection d'une infection par Hp n'est pas diminuée.
- ❍ D. La réalisation de culture de *H. pylori* peut être réalisée sur les prélèvements envoyés en anatomopathologie
- ❍ E. La PCR permet d'identifier les résistances à tous les antibiotiques

Question 2

1 seule réponse exacte

Concernant le traitement d'éradication de* Helicobacter pylori*, la seule réponse juste est :

- ❍ A. Le seul traitement probabiliste disponible est le traitement séquentiel
- ❍ B. Après échec d'une quadrithérapie bismuthée, une nouvelle quadrithérapie bismuthée est recommandée
- ❍ C. La doxycycline et l'azithromycine sont des antibiotiques recommandés dans les schémas d'éradication
- ❍ D. Tous les traitements d'éradication étant efficaces à 100 %, il est inutile de contrôler l'éradication
- ❍ E. Si le patient est porteur d'une souche de *H. pylori* sensible à la clarithromycine, un schéma associant amoxicilline 1gr x2/j, clarithromycine 500 mg x2/j et ésoméprazole 40 mg x2/j pendant 14 jours est à proposer

Question 3

1 seule réponse exacte

Concernant les prélèvements endoscopiques et* Helicobacter pylori*, la proposition juste est :

- ❍ A. Une fois l'éradication de *H. pylori* obtenue, aucune surveillance endoscopique n'est nécessaire
- ❍ B. La réalisation de biopsies antrales est suffisante pour évaluer le risque de survenue d'un cancer gastrique
- ❍ C. Tous les patients doivent avoir une endoscopie avec biopsies pour contrôler l'éradication de *H. pylori*
- ❍ D. La réalisation de biopsies antrales et fundiques dans des pots séparés est indispensable pour évaluer le risque carcinologique
- ❍ E. Les patients avec métaplasie intestinale antrale et fundique ne nécessitent aucune surveillance endoscopique

➔ Les polypes gastriques : diagnostic et prise en charge

Élodie CESBRON-MÉTIVIER (Angers)

Question 1

1 seule réponse exacte

Concernant les polypes hyperplasiques :

- ❍ A. Leur risque de transformation néoplasique est nul
- ❍ B. Ils peuvent disparaitre spontanément après éradication d'*Helicobacter pylori*
- ❍ C. Ils sont toujours asymptomatiques
- ❍ D. Ils peuvent révéler des maladies génétiques
- ❍ E. Après résection, aucune surveillance n'est nécessaire, le risque de récidive étant minime

Question 2

1 seule réponse exacte

Concernant les adénomes gastriques :

- ❍ A. Une simple surveillance est conseillée en cas d'adénome de petite taille
- ❍ B. Ils se développent principalement dans le fundus
- ❍ C. Les adénomes gastriques sont des lésions pré cancéreuses au même titre que les adénomes coliques
- ❍ D. En France, ce sont les polypes gastriques les plus fréquents avec les polypes glandulokystiques
- ❍ E. Après résection, aucune surveillance n'est nécessaire car ils ne récidivent pas

Question 3

1 seule réponse exacte

- ❍ A. Les hamartomes sont des lésions non épithéliales bénignes
- ❍ B. Ils sont fréquents dans la polypose adénomateuse familiale
- ❍ C. La présence de multiples polypes de type hamartome doit faire rechercher une maladie génétique
- ❍ D. Le risque de cancer gastrique est très faible dans le syndrome de Peutz Jeghers
- ❍ E. Le diagnostic d'hamartome est facile en endoscopie

➔ La pullulation microbienne intestinale (SIBO) : mythe ou réalité ?

François MION (Lyon)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quelle est la meilleure indication pour la recherche d'un SIBO ?

- ❍ A. Syndrome de l'intestin irritable
- ❍ B. Sclérodermie
- ❍ C. Antécédent de chirurgie digestive avec création d'une anse borgne
- ❍ D. Maladie de Parkinson
- ❍ E. Pseudo-obstruction intestinale chronique

Question 2

1 seule réponse exacte

Quelle est la modalité la plus utilisée pour le diagnostic de SIBO ?

- ❍ A. Aspiration duodénale avec mise en culture
- ❍ B. Test respiratoire au glucose avec dosage de l'hydrogène dans les gaz expirés
- ❍ C. Test respiratoire au lactose avec dosage de l'hydrogène dans les gaz expirés
- ❍ D. Biopsies intestinales avec mise en culture
- ❍ E. Analyse du microbiote duodénal

Question 3

1 seule réponse exacte

Quel est le traitement du SIBO conseillé en France en 2022 ?

- ❍ A. Probiotiques
- ❍ B. Transplantation de microbiote fécal
- ❍ C. Rifaximine
- ❍ D. Traitement antibiotique séquentiel
- ❍ E. Régime pauvre en FODMAPS

➔ Les atrophies villositaires duodénales non cœliaques de l'adulte

Georgia MALAMUT (Paris)

Question 1

1 seule réponse exacte

À propos de la lambliase intestinale :

- ❍ A. Elle ne concerne que les sujets immunodéprimés
- ❍ B. Les examens parasitologiques des selles sont inutiles
- ❍ C. La supplémentation en immunoglobulines permet d'éviter l'infection au cours du déficit immunitaire commun variable
- ❍ D. Elle n'induit pas de lésion muqueuse
- ❍ E. Le traitement peut nécessiter des cures répétées d'imidazolés chez l'immunodéprimé.

Question 2

1 seule réponse exacte

À propos de l'entéropathie auto-immune :

- ❍ A. Les lésions d'atrophie villositaire intestinale sont les seules lésions histologiques trouvées
- ❍ B. Son cadre nosologique est distinct de celui des déficits primitifs en immunoglobulines
- ❍ C. Le traitement de première intention repose sur le budésonide « open capsule »
- ❍ D. La présence d'anticorps anti-entérocyte anti-AIE75kDa est nécessaire au diagnostic
- ❍ E. Elle n'est pas responsable de malnutrition sévère

Question 3

1 seule réponse exacte

À propos des lymphoprolifération intestinales :

- ❍ A. Elles sont toujours associées à une entéropathie
- ❍ B. Elles comportent toujours un infiltrat muqueux à grosses cellules
- ❍ C. Les lésions d'atrophie villositaire sont liées à l'infiltration tumorale
- ❍ D. Le budésonide est inefficace
- ❍ E. La réalisation du phénotypage HLA de type II est inutile

Carence isolée en vitamine B12 (en dehors du Biermer)

Guillaume CADIOT

Service d'Hépato-gastroentérologie et de cancérologie digestive, CHU de Reims - 51100 REIMS

gcadiot@chu-reims.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir identifier une « vraie » carence en vitamine B12
- Connaître la physiologie de l'absorption de la vitamine B12
- Connaître les causes digestives des carences en vitamine B12
- Connaître les explorations complémentaires à réaliser
- Connaître les modalités de la supplémentation en vitamine B12

LIEN D'INTÉRÊTS

Pas de lien d'intérêt en rapport avec cette présentation

MOTS-CLÉS

homocystéine ; résection intestinale ; malabsorption

ABRÉVIATIONS

IPP: inhibiteur de la pompe à protons
MICI: maladie chronique inflammatoire de l'intestin
RCH: rectocolite hémorragique

Introduction

La vitamine B12 est une vitamine hydrosoluble qui provient exclusivement des aliments d'origine animale (1,2). La carence en vitamine B12 est fréquente. Elle augmente avec l'âge : < 3 % de 20 à 39 ans, 4 % entre 40 et 59 ans et 6 % au-delà aux USA (1). Si la maladie de Biermer en est une cause fréquente, il en existe d'autres qu'il faut savoir rechercher, d'autant que la carence en vitamine B12 a des conséquences parfois sévères sur l'organisme. En effet, la vitamine B12 est impliquée dans la synthèse de l'ADN et l'hématopoïèse ainsi que dans la synthèse des acides gras (1-2). Elle maintient l'intégrité des épithéliums digestifs et est nécessaire au développement et à la myélinisation du système nerveux central et à sa maintenance fonctionnelle (1-2). La vitamine B12 ne doit pas être dosée s'il n'existe pas de signes, de symptômes ou de contexte compatibles avec une carence car son dosage n'est pas très fiable et des « fausses » carences peuvent conduire à des explorations invasives et coûteuses (1-3). L'objectif principal de cet article est de faire le point sur les principales causes de carence en vitamine B12 non liées à une maladie de Biermer, leur diagnostic et la prise en charge.

Identifier une « vraie » carence en vitamine B12

La vitamine B12 est un cofacteur de l'enzyme méthionine synthase nécessaire à la conversion de l'homocystéine en méthionine, ce qui explique l'augmentation des concentrations sériques d'homocystéine en cas de carence en vitamine B12 (1-3). De même, la vitamine B12 est un cofacteur de la méthylmalonyl-CoA mutase qui convertit l'acide méthylmalonique-CoA en succinyl-CoA, induisant, en cas de carence en vitamine B12, une accumulation d'acide méthylmalonique qu'on peut mesurer dans le sérum ou dans les urines (1-3).

Les 2 critères diagnostiques habituellement reconnus de la carence en vitamine B12 sont : une concentration sérique de vitamine B12 (cobalamine) basse < 148 pmol/L (200 ng/L) associée soit à des signes cliniques et/ou hématologiques de carence en vitamine B12 soit à une concentration sérique élevée d'homocystéine ou d'acide méthylmalonique (1-4). Même si ces seuils restent débattus (5), ce sont ceux qu'il faut utiliser en pratique. Une réelle difficulté est qu'on peut obtenir des résultats assez différents selon le kit de dosage de vitamine B12 alors que les intervalles de valeurs normales sont très proches pour tous les kits (3). Les risques de concentrations faussement normales sont élevés avec les techniques ELISA : 22-35 % selon les kits (3). La spectrométrie de masse, plus fiable, n'est pas encore très développée en France. C'est la raison pour laquelle, en cas de carence en vitamine B12 si le contexte clinique du patient n'est pas typique de ce qu'on rencontre habituellement en cas de concentration basse en vitamine B12, il faut mesurer les concentrations sériques d'homocystéine et/ ou d'acide méthylmalonique et faire un contrôle du dosage de vitamine B12 dans un autre laboratoire (autre kit) avant de supplémenter et de se lancer dans des investigations complémen-

Tableau 1 : Conséquences de la carence en vitamine B12

▪ Hématologiques : anémie macrocytaire mégaloblastique, pancytopénie
▪ Neurologiques : fatigue, paresthésies, neuropathie périphérique, crises convulsives, ataxie, sclérose combinée moelle, thrombose cérébrale
▪ Psychiatriques : Alzheimer, dépression, délire, psychose
▪ Malabsorption intestinale
▪ Glossite
▪ Infertilité
▪ Thromboses veineuses

taires qui peuvent s'avérer invasives et coûteuses. Le dosage d'homocystéine est pris en charge par l'assurance maladie mais pas celui de l'acide méthylmalonique (chez l'adulte). De nombreux laboratoires dosent l'acide méthylmalonique dans les urines mais pas dans le sérum, ce qui peut rendre difficile l'interprétation des résultats en l'absence de données spécifiques sur l'interprétation d'une élévation des taux urinaires en cas de carence en vitamine B12. Enfin, l'élévation des concentrations sériques d'homocystéine est moins spécifique (augmentation en cas de carence en folates, insuffisance rénale) que celle des concentrations sériques d'acide méthylmalonique pour le diagnostic de carence en vitamine B12 (4). Un dosage sérique d'acide folique est justifié dans l'exploration initiale d'une carence en vitamine B12 surtout si les concentrations d'homocystéine sont élevées.

À l'inverse, quelques facteurs peuvent faussement influencer les concentrations de vitamine B12 à la hausse, notamment la supplémentation en biotine (pour perte de cheveux par exemple) du fait d'interférences avec certains dosages de vitamine B12, et dans certains cancers ou maladies hématologiques malignes (1).

L'expression clinique d'une carence en vitamine B12 est très polymorphe (tableau 1) (1-2). L'anémie macrocytaire mégaloblastique est la principale manifestation (parfois normocytaire en cas de carence en fer associée, notamment en cas de maladie de Biermer ou de malabsorption). Les autres principaux signes sont neurologiques, allant des paresthésies et des troubles sensitifs jusqu'à l'exceptionnelle sclérose combinée de la moelle, la glossite, l'infertilité, les thromboses, la malabsorption, l'hyperpigmentation cutanée, la perte de cheveux.

Physiologie de l'absorption de la vitamine B12

La vitamine B12 (cobalamine) est produite par les bactéries dans les organismes animaux (1-2). Elle est apportée par les protéines animales (viande, poisson, fruits de mer, œufs, produits laitiers). Les protéines alimentaires sont hydrolysées dans l'estomac sous l'effet de HCl et de la pepsine. La vitamine B12 libérée est ensuite liée dans l'estomac à la protéine R d'origine salivaire (haptocorrine). Après passage dans le duodénum la vitamine B12 est libérée des protéines R par les protéases pancréatiques et se lie au facteur intrinsèque sécrété par les cellules pariétales fundiques. Le complexe vitamine B12-facteur intrinsèque est absorbé au niveau de l'iléon grâce à des récepteurs spécifiques puis, après dissociation de sa liaison avec le facteur intrinsèque, la vitamine B12 passe dans la circulation sanguine. Environ 20-25 % sont liés à la transcobolamine, ce complexe s'appelant holotranscobolamine qui représente la forme active de la vitamine B12. Le reste est lié à l'haptocorrine et est stocké dans le foie. Un peu de vitamine B12 est excrété dans la bile et suit un cycle entéro-hépatique.

L'apport quotidien recommandé de vitamine B12 est de 2,4 µg ; 50-60 % sont absorbés puis sont stockés essentiellement dans le foie (1). Les réserves hépatiques en vitamine B12 sont très importantes, permettant de couvrir les apports pendant plus de 5 ans. Une petite proportion (1-5 %) de la vitamine B12 libre est absorbée passivement sans l'aide du facteur intrinsèque, ce qui justifie l'utilisation de formes orales de vitamine B12 pour assurer la supplémentation, en l'absence de résection iléale (1).

Causes digestives des carences en vitamine B12

Les principales causes de carence en vitamine B12 sont indiquées dans le tableau 2. Leurs fréquences respectives sont très imprécises en l'absence d'études épidémiologiques bien faites. Les carences en vitamine B12 sont plus fréquentes chez les sujets âgés de plus de 65 ans que chez les sujets plus jeunes. Le mécanisme est mal connu et très probablement multifactoriel : carence d'apport, stock moins important, malnutrition, gastrite chronique, médicaments.

Le gastroentérologue est essentiellement confronté à la gastrite atrophique fundique (essentiellement la maladie de Biermer), la gastrectomie totale et la chirurgie bariatrique, (notamment le by-pass, mais aussi la sleeve gastrectomie), la maladie de Crohn iléale et la résection iléale. Tous ces diagnostics sont faciles à identifier. L'*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) a publié les recommandations pratiques suivantes concernant la vitamine B12 dans les MICI (6) : la carence n'existe pas dans la RCH ; sa prévalence varie de 5,6 à 38 % dans la maladie de Crohn ; elle est associée à la résection de plus de 30 cm d'iléon, qu'il y ait eu ou non une résection de la valvule mais *a priori* pas à la résection de 20 cm d'iléon ; un dépistage annuel de la carence doit être fait par dosage des concentrations de vitamine B12 en cas d'atteinte iléale et/ ou de résection iléale (6).

Très peu de données concernent la pancréatite chronique où le mécanisme de la carence en vitamine B12 serait un défaut de clivage de la liaison vitamine B12-protéine R. Dans une étude, seulement 5,7 % des patients

Tableau 2 : Principales causes de carence en vitamine B12 et mécanismes présumés

Causes	Mécanismes
Carence d'apport (végétarien, végétalien)	Carence d'apport
Sujets âgés	Carence d'apport, malabsorption, médicaments
Gastrectomie totale	Carence en facteur intrinsèque, achlorhydrie
Chirurgie bariatrique (By-pass, mais aussi sleeve)	Carence en facteur intrinsèque, achlorhydrie, pullulation (?)
Gastrite atrophique fundique (*H. Pylori* ou le plus souvent auto-immune/maladie de Biermer)	Carence en facteur intrinsèque, achlorhydrie
Insuffisance pancréatique exocrine (pancréatite chronique)	Non dissociation vitamine B12-protéine R
Maladie de Crohn de l'iléon	Malabsorption iléale
Résection iléale	Malabsorption iléale
Autres causes de malabsorption (dont maladie cœliaque)	Malabsorption
Colonisation bactérienne chronique du grêle	Consommation
Metformine	Complexe
IPP	Achlorhydrie, pullulation (?)
Protoxyde d'azote si utilisation fréquente (récréative ou médicale)	Oxydation atome de cobalt de la vitamine B12 et inactivation méthionine synthétase

avec pancréatite chronique avaient une concentration basse de vitamine B12, ce qui est très peu d'autant que dans cette population il existait de multiples autres causes possibles de carence en vitamine B12 (7).

En cas de pullulation bactérienne chronique du grêle, la carence en vitamine B12 n'est pas fréquente (8). Les mécanismes conduisant à une carence en vitamine B12 sont multiples : consommation de la vitamine B12 par la flore anaérobie, compétition au niveau des récepteurs iléaux entre la vitamine B12 et les métabolites de la vitamine B12 produits par la flore bactérienne, lésions muqueuses iléales dans les formes sévères de pullulation et synthèse bactérienne d'acide folique (8).

Certains médicaments pourraient induire des carences en vitamine B12, notamment les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et surtout la metformine. Le lien entre carence en vitamine B12 et IPP n'a pas été définitivement affirmé dans les rares études faites, bien que les conséquences de la réduction de la sécrétion gastrique acide sur l'absorption de la vitamine B12 soient logiques (9). Il existe quelques arguments pour justifier une surveillance des concentrations de vitamine B12 en cas de traitement par IPP au long cours dans des populations paraissant avoir un risque augmenté, notamment dans le syndrome de Zollinger-Ellison et chez les sujets âgés, ou qui présentent d'autres facteurs de risque de carence en vitamine B12, avec un rythme qui n'est pas déterminé (9). C'est aussi le cas s'il existe un point d'appel clinique, notamment neurologique ou biologique.

La fourchette de la fréquence de la carence en vitamine B12 chez les sujets diabétiques de type 2 traités par la metformine est très large : 6-50 %, la réalité se situant probablement autour de 25 % (mais 17 % dans le groupe témoin diabétique sans metformine...) (10). L'effet est dose et durée-dépendantes. La physiopathologie de la carence, bien qu'encore mal connue, comprendrait notamment une interférence avec les récepteurs iléaux du complexe facteur intrinsèque-vitamine B12 et une altération de la motricité du grêle conduisant à une pullulation bactérienne. La polynévrite des patients diabétiques traités par metformine pourrait être liée dans certains cas à la carence en vitamine B12 et pas au diabète, ou bien aggravée par la carence. Les diabétiques de type 1 sont également concernés s'ils sont traités par metformine, en se rappelant que le diabète de type 1 peut être associé à la maladie de Biermer. Il est donc recommandé de surveiller la concentration de vitamine B12 chez certains sujets diabétiques de type 2 traités par metformine, surtout s'ils sont âgés ou traités par IPP. Des critères précis de surveillance ont été proposés (10).

Les carences liées à l'insuffisance d'apport (végétariens et surtout végétaliens) et les enfants allaités de mères avec carence sont également faciles à repérer, le contexte étant évident (11). Enfin, l'administration répétée de protoxyde d'azote pour des raisons médicales ou non médicales est une cause de carence parfois sévère en vitamine B12 (12). Le protoxyde d'azote oxyde de façon irréversible l'atome de cobalt présent au sein de la vitamine B12 et inactive partiellement la méthionine synthétase.

Les exceptionnelles autres causes de carence : infestation par le botriocéphale, anomalies enzymatiques congénitales, malabsorption congénitale (syndrome d'Imerslund-Grasbeck qui est une maladie héréditaire très rare qui ne concerne que l'enfant dans les 6 premières années), et le déficit héréditaire en facteur intrinsèque (exceptionnel), ne sont pas abordées ici (1-2).

Explorations complémentaires en cas de carence en vitamine B12

La plupart des causes de carences en vitamine B12 sont évidentes : médicaments, carences d'apport, chirurgie gastrique, résection iléale,

maladie de Crohn iléale, pancréatite chronique... En l'absence de ces situations, la première étape est d'éliminer une « fausse » carence en vitamine B12 avant de substituer et de faire d'autres explorations. Les causes qui nécessitent des explorations pour être diagnostiquées sont la maladie de Biermer et la gastrite chronique à *H Pylori*, les malabsorptions type maladie cœliaque et pullulation bactérienne chronique du grêle, et l'âge, en sachant qu'il s'agit d'un diagnostic d'élimination car il est peu probable que l'âge seul puisse expliquer une carence en vitamine B12.

L'examen clé est la gastroscopie avec biopsies duodénales (à la recherche d'une maladie cœliaque), antrales et fundiques placées dans des pots séparés (à la recherche d'une maladie de Biermer et d'une gastrite chronique liée à *H Pylori*). La gastroscopie avec biopsies s'impose également en cas de carence en vitamine B12 et de prise d'IPP ou de metformine pour éliminer les diagnostics précédents. Il n'est pas indispensable de faire d'autres explorations biologiques avant la gastroscopie, notamment la recherche d'anticorps anti facteur intrinsèque ou anti cellules pariétales ou de dosage de la gastrinémie, car ils ne sont ni assez sensibles ni spécifiques. Pour le reste, les explorations doivent être conduites de façon adaptée selon le diagnostic suspecté. Il n'y a pas d'information publiée sur l'existence d'une éventuelle carence en vitamine B12 dans les exceptionnels cas d'atrophie villositaire isolée ou d'iléite collagène ou lymphocytaire. Si une coloscopie devait être faite pour une autre raison, il est logique de faire des biopsies iléales en cas de carence en vitamine B12.

Traitement de la carence en vitamine B12

Il a été démontré que l'administration per os de vitamine B12 avait la même efficacité que par voie IM. Cependant, ceci n'a été réellement démontré que dans la maladie de Biermer. Un schéma parentéral proposé parmi d'autres est l'administration IM ou SC de 10 injections de 1000 µg de vitamine B12 (par exemple 1 injection tous les 2 jours) pour corriger la carence puis 1 injection mensuelle (l'expérience suggère que souvent 1 injection tous les 3 mois est par la suite suffisante pour éviter la récidive) ou, pour le schéma per os : 1 ampoule buvable de 1000 µg de vitamine B12 par jour (parfois 2000 µg) tant que la cause existe (1-2). La carence est habituellement corrigée dans les 2 mois. Il n'est toutefois pas certain que les patients adhèrent sur le long terme au traitement per os. L'ESPEN recommande d'administrer de façon préventive par voie IM 1000 µg de vitamine B12 tous les mois dès qu'une résection iléale a été faite (6). C'est aussi le cas après gastrectomie totale. Il existe également des recommandations d'administration de la vitamine B12 chez les patients végétaliens/ vegans (250 µg de vitamine B12 per os tous les 10 j), et en cas de by-pass gastrique (1000 µg de vitamine B12 per os par semaine).

Conclusion

Il faut éviter de doser les concentrations de vitamine B12 en l'absence de contexte habituellement associé à une carence en vitamine B12 car les dosages ne sont pas toujours fiables. La suspicion de carence peut nécessiter un contrôle ainsi qu'un dosage d'homocystéine ou d'acide méthylmalonique sérique. La plupart des causes de carence sont faciles à détecter à l'interrogatoire. Néanmoins, en l'absence de contexte clinique évident (exemple maladie de Crohn, chirurgie gastrique...), l'examen indiqué est la gastroscopie avec biopsies duodénales, antrales et fundiques. L'administration per os de vitamine B12 est une alternative à l'administration IM, sachant qu'elle n'a été réellement validée que dans la maladie de Biermer et que l'observance à long terme du traitement per os n'a pas été évaluée.

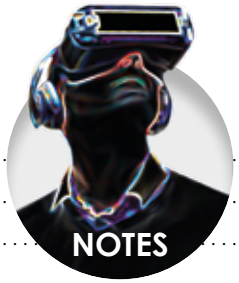
Références

1. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective. Clin Med 2015;15:145-50.
2. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med. 2013;368:149-60.
3. Carmel R, Agrawal YP. Failures of cobalamin assays in pernicious anemia. N Engl J Med. 2012;367:385-6.
4. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol 2014;166:496-513.
5. Aparicio-Ugarriza R, Palacios G, Alder M, González-Gross M. A review of the cut-off points for the diagnosis of vitamin B12 deficiency in the general population. Clin Chem Lab Med. 2015;53:1149-59.
6. Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, *et al*. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. Clin Nutr. 2020;39:632-53.
7. Glasbrenner B, Malfertheiner P, Büchler M, Kuhn K, Ditschuneit H. Vitamin B12 and folic acid deficiency in chronic pancreatitis: a relevant disorder? Klin Wochenschr 1991;69:168-72.
8. Quigley EMM, Murray JA, Pimentel M. AGA Clinical Practice Update on Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Expert Review. Gastroenterology. 2020;159:1526-32.
9. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. Curr Gastroenterol Rep. 2010;12:448-57.
10. Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind. World J Diabetes. 2021;12:916-931.
11. Pawlak R, Lester SE, Babatunde T. The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. Eur J Clin Nutr. 2014;68:541-8.
12. Garakani A, Jaffe RJ, Savla D, *et al*. Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse: A systematic review of the case literature. Am J Addict. 2016;25:358-69.

5.

Les cinq points forts

- En dehors des situations à risque, la vitamine B12 ne doit être dosée qu'en cas de contexte clinicobiologique évocateur de carence.
- Les dosages sériques de vitamine B12 ne sont pas toujours fiables, ce qui peut nécessiter le dosage de l'homocystéinémie (ou de l'acide méthylmalonique) dans le sérum pour confirmer une carence.
- En dehors de la maladie de Biermer et des carences d'apport, les causes les plus fréquentes de carence en vitamine B12 sont la gastrectomie totale, la chirurgie bariatrique, la résection iléale, l'iléite crohnienne et certains médicaments (metformine et très rarement IPP au long cours).
- En l'absence de cause évidente, la gastroscopie avec biopsies duodénales, antrales et fundiques est l'examen de première intention.
- En dehors des carences liées à la chirurgie, la supplémentation orale est une alternative à la voie intramusculaire.


NOTES

Helicobacter Pylori : diagnostic, indications et modalités d'éradication

Fréderic HELUWAERT

Service Hépato-Gastroentérologie et Endoscopie Digestive - Centre Hospitalier Annecy Genevois - 1 avenue de l'hôpital - 74370 ÉPAGNY METZ-TESSY

fheluwaert@ch-annecygenevois.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les données épidémiologiques et bactériologiques récentes
- Connaître les situations devant conduire à sa recherche et à son éradication
- Connaître les méthodes diagnostiques
- Connaître les méthodes thérapeutiques

LIEN D'INTÉRÊTS

Orateur pour Mayoly Spindler® et Mobidiag®

MOTS-CLÉS

Antibiorésistance - 5 biopsies - culture - PCR - traitement orienté - contrôle éradication - surveillance endoscopique

ABRÉVIATIONS

IPP : inhibiteur de la Pompe à Protons ;
QT : quadrithérapie ;
ATB : antibiotique ;
Amox : Amoxicilline ;
Clari : Clarithromycine ;
Lévo : Lévofloxacine ;
Rifa : Rifabutine ;
Clari S : souche clari Sensible ;
Clari R : souche clari Résistante

Quelques données générales

Helicobacter Pylori : un problème fréquent ?

Helicobacter pylori est une bactérie spiralée à Gram négatif, vivant exclusivement dans l'estomac humain. La contamination, essentiellement intra-familiale survient tôt dans l'enfance et est responsable d'une infection chronique sans éradication spontanée.

La moitié de la population mondiale, avec une grande disparité géographique, est infectée par *H. pylori*, et ce d'autant que les conditions de vie sont défavorisées. En Europe, les migrants sont plus souvent infectés que les populations d'origine (1).

En France, la prévalence globale est estimée à 20-30 % chez l'adulte. Elle est très faible chez l'enfant (<10 %) mais atteint 50 % après 60 ans. Lors d'une gastroscopie, les biopsies identifient une infection à *H. pylori* chez un patient adulte sur 5 ! (2,3)

Helicobacter Pylori : une bactérie pathogène ?

Helicobacter Pylori a été cultivée pour la première fois en 1982 et sa découverte a révolutionné l'idée que l'ulcère gastrique pouvait être dû à un stress augmentant l'acidité gastrique. Il est désormais bien établi que la majorité des ulcères gastriques (70 %) et duodénaux (90 %) sont dus à *H. pylori*. Par ailleurs, *H. pylori* a été déclaré agent carcinogène de classe I par l'OMS en 1994 (85 % des adénocarcinomes gastriques sont secondaires à une infection à *H. pylori*, première cause mondiale de néoplasie d'origine infectieuse (810 000 cas/an) bien avant le VHB, VHC ou HPV (4).

H. pylori provoque chez la personne infectée une gastrite qui est une maladie infectieuse indépendamment des symptômes et des complications (5).

85 % des patients infectés seront asymptomatiques, 10 à 15 % présenteront un ulcère gastro-duodénal parfois compliqué (hémorragie, perforation) et récidivant, d'autant plus en cas de prise concomitante d'AINS et d'aspirine. Seul 1 % développera un adénocarcinome gastrique à la suite d'une lente cascade de lésions histologiques (atrophie - métaplasie intestinale - dysplasie - cancer) ou un lymphome de MALT.

Y a-t-il un intérêt à traiter l'infection ?

Les bénéfices de l'éradication sont nombreux, entre autres :

- Améliore parfois la dyspepsie des patients dyspeptiques *H. pylori +*.
- Cicatrise l'ulcère duodénal et diminue la récidive d'ulcères gastriques et duodénaux et leurs complications.
- Interrompt la cascade lésionnelle (atrophie - métaplasie - dysplasie - cancer).
- Prévient la survenue de l'adénocarcinome gastrique surtout avant l'apparition des lésions précancéreuses.
- Diminue la survenue de cancer gastrique chez les apparentés au 1er degré de cancer gastrique (6).
- Diminue les risques de cancer métachrone après résection endoscopique de cancer gastrique (7).
- Rémission, voire guérison des lymphomes gastriques du MALT de bas grade.

Le problème de la résistance de *Helicobacter Pylori* aux antibiotiques

Seuls quelques agents anti-infectieux sont utilisables contre *H. pylori* : il s'agit de l'amoxicilline, la clarithromycine (mais pas l'azithromycine), le métronidazole, la tétracycline (mais pas la doxycycline), la lévofloxacine (mais pas la ciiprofloxacine), la rifabutine (même si c'est la rifampicine qui est testée lors des antibiogrammes), et les dérivés du bismuth (disponible en France uniquement dans le Pylera*).

La résistance de *H. pylori* à la clarithromycine et à la lévofloxacine a atteint des niveaux alarmants dans le monde entier, avec une très grande variabilité d'un pays à l'autre (figures 1 et 2). Pour l'OMS, *H. pylori* est un agent pathogène prioritaire pour la recherche/ développement de nouveaux antibiotiques.

La résistance des souches et l'observance thérapeutique insuffisante sont les 2 principaux facteurs prédictifs de l'échec du traitement d'éradication, raison pour laquelle, les schémas d'éradication probabiliste sont différents et évoluent selon chaque région du monde. La France est un pays à forte résistance à la clarithromycine et à la lévofloxacine (valeur seuil > 15 %) (figure 3). Pour cette raison, l'association de seulement deux antibiotiques : amoxicilline + clarithromycine ou lévofloxacine ne doit pas être utilisée en traitement probabiliste devant un risque trop important d'échec d'éradication.

Les recommandations des sociétés savantes françaises (CNP HGE, HAS,

Figure 1 : Taux de résistance primaire des souches de *H. pylori* à la clarithromycine selon les pays européens en 2018 (8)

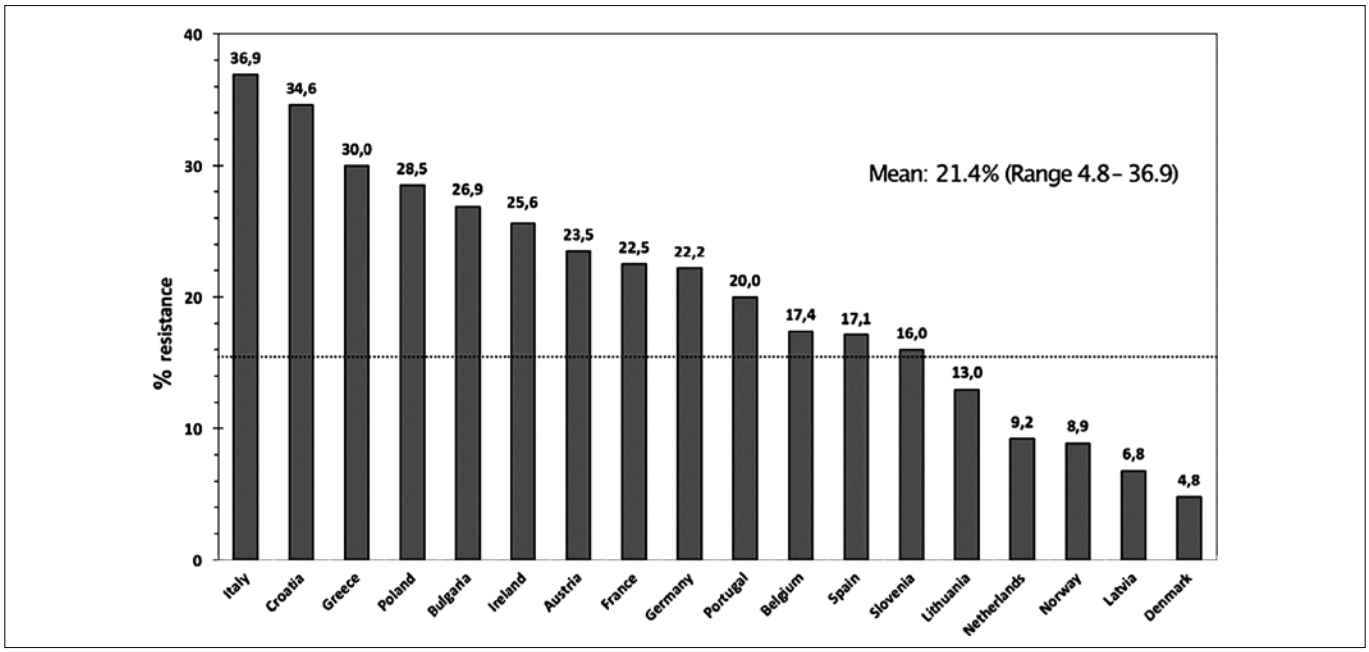


Figure 2 : Taux de résistance primaire des souches de *H. pylori* à la lévofloxacine selon les pays européens en 2018 (8)

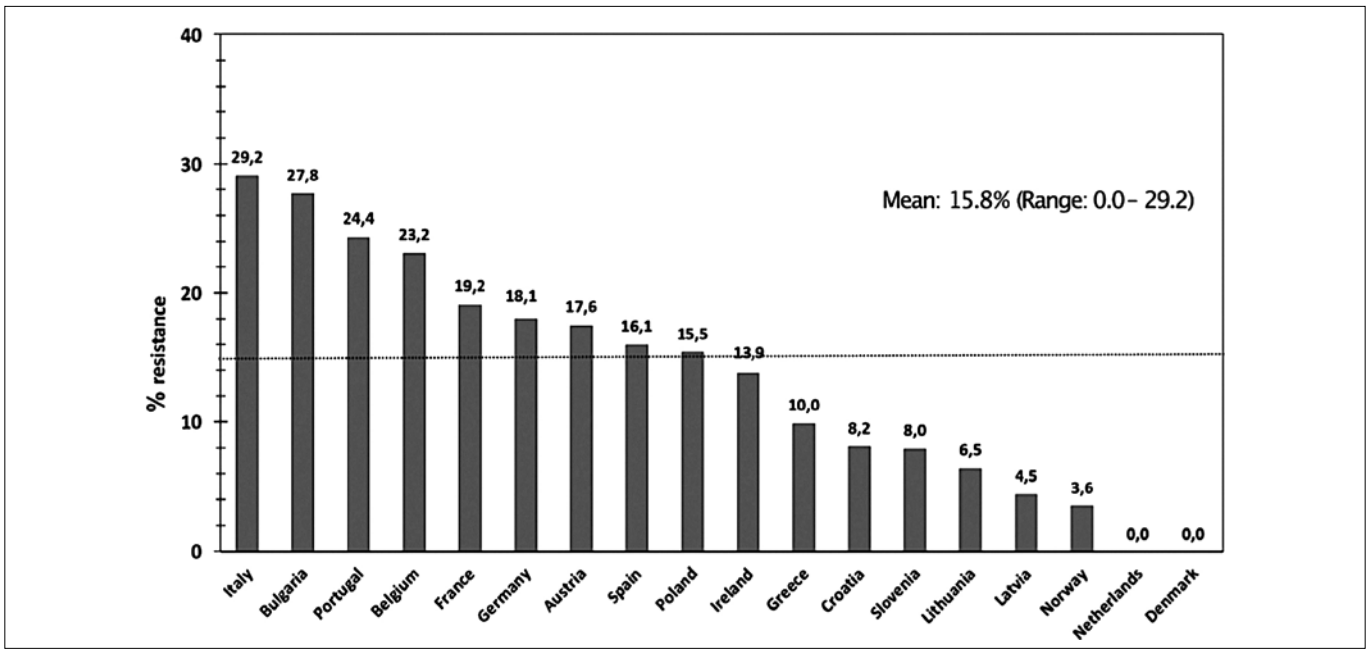


Figure 3 : Taux de résistance primaire et secondaire des antibiotiques pour les souches de *H. pylori* en France (données CNRCH 2020) (9)

Antibiotique	Résistance primaire	Résistance secondaire
Clarithromycine*	78/392 (19,9 %)	44/92 (47,8 %)
Lévofloxacine	45/291 (17,1 %)	12/77 (15,6 %)
Métronidazole	164/291 (62,4 %)	64/77 (83,1 %)
Tétracycline	0/291 (0 %)	0/77 (0 %)
Rifampicine	0/291 (0 %)	2/77 (2,6 %)
Amoxicilline	1/291 (0,4 %)	3/77 (3,9 %)

**clarithromycine : résultats basés sur la PCR*

GEFH) sont unanimes pour considérer que dès la première ligne, un traitement d'éradication « orienté » par l'étude de la sensibilité aux antibiotiques pour chaque patient est optimal, afin de limiter l'antibiorésistance, tout en améliorant l'efficacité et la tolérance des traitements.

Le diagnostic de l'infection

Le diagnostic de l'infection comporte deux volets inséparables : l'identification bactérienne à proprement parler et l'identification des lésions endoscopiques et histologiques induites par la bactérie.

Diagnostic de l'infection (10)

On distingue habituellement les tests non invasifs (sérologie, test respiratoire à l'urée-^{13}C, recherche d'Ag de *H. pylori* dans les selles) et les tests invasifs (biopsies de la muqueuse gastrique par endoscopie à visée anatomopathologique, et bactériologique [cultures de *H. pylori* ou PCR]).

Exception faite de la sérologie, toutes les méthodes d'identification sont susceptibles de rendre des tests faussement négatifs et de conclure à tort à l'absence de la bactérie, si n'est pas respecté un délai de 4 semaines SANS ANTIBIOTIQUE et de 2 semaines SANS IPP.

Les tests non invasifs

La sérologie *Helicobacter Pylori*

La sérologie détecte les anticorps IgG spécifiques de *H. pylori* dans le sérum. Il s'agit du seul test dont les résultats ne sont pas perturbés par la prise d'antibiotiques ou d'IPP. La sensibilité et la spécificité de ce test peuvent dépasser les 95 % (10). La sérologie est un bon test de dépistage, témoin d'un contact préalable avec la bactérie, mais ne renseigne pas sur la persistance ou non de l'infection. Négative, elle a un intérêt pour exclure une infection à *H. pylori*. Positive, elle nécessite un autre test confirmant une infection active. Elle n'a donc aucune place dans le contrôle d'éradication puisque la séropositivité peut se maintenir des années après un traitement d'éradication efficace. Elle est parfois utile pour le diagnostic quand l'inoculum bactérien est faible (carcinome gastrique, lymphome de MALT, atrophie gastrique, hémorragie digestive).

La détection d'Ag bactérien de *Helicobacter Pylori* dans les selles

La recherche d'Ag de *H. pylori* dans les selles est réalisée avec un anticorps monoclonal dirigé contre la bactérie. La Se, Spe et VPN de ce test sont autour de 90 % (10). Le recueil des selles est un obstacle à la diffusion de cette méthode qui peut être utilisée en diagnostic pré-thérapeutique et en contrôle d'éradication, de même que l'absence de prise en charge par l'Assurance Maladie.

Le test à l'Urée marquée

Le test respiratoire à l'urée marquée détecte une infection active par la mise en évidence d'une activité uréasique que possède *H. pylori*. En présence de *H. pylori*, l'ingestion d'urée marquée par un isotope non radioactif du carbone (^{13}C) est suivie du rejet de $^{13}C0_2$ dans les gaz expirés dont la quantité peut être mesurée.

La sensibilité et spécificité de ce test, par ailleurs très reproductible, dépassent les 95 %. C'est le test pour contrôler l'éradication, sous réserve qu'il soit réalisé à distance de l'arrêt des ATB (4 semaines) et des IPP (2 semaines). La prise d'anti-H2 influence peu le résultat du test (arrêt recommandé de 48 heures), celle d'antiacides (sels d'aluminium, etc.) ne le modifie pas.

Les tests invasifs

Les biopsies à visée bactériologique (antre + fundus) doivent être réalisées en premier (le contact de la pince à biopsies avec le formol tamponné compromet la viabilité bactérienne et l'analyse PCR), elles seront déposées dans un milieu de transport type Portagerm Pylori*. Dans un deuxième temps, seront réalisées les biopsies à visée anatomopathologiques dans 2 pots séparés : deux biopsies antrales + une de l'angulus dans un premier pot et deux biopsies fundiques dans un second pot.

La culture de *Helicobacter Pylori*

La culture de *H. pylori* est la méthode de référence pour identifier *H. pylori*.

Son principal intérêt est d'évaluer la sensibilité de la bactérie à tous les antibiotiques (antibiogramme) à savoir l'amoxicilline, clarithromycine, lévofloxacine, tétracycline, rifampicine, métronidazole) et de guider leur choix.

La culture nécessite des conditions pré-analytiques rigoureuses (transport à +4°C, dépose rapide au laboratoire ou milieu de transport type Portagerm pylori permettant de prolonger la viabilité bactérienne) (11). La mise à disposition facilitée de ces milieux de transport rend désormais la culture potentiellement accessible partout en France.

Sa réalisation nécessite cependant un personnel entraîné, car les conditions de cultures sont spécifiques et la bactérie fragile, mais dans un laboratoire spécialisé, sa sensibilité est proche de 80 %.

Le CNR des Campylobacters et des Helicobacters met à disposition des microbiologistes des fiches pratiques afin de conseiller les microbiologistes dans leur démarche diagnostique (www.cnrch.fr).

L'amplification génique (PCR) sur biopsies gastriques

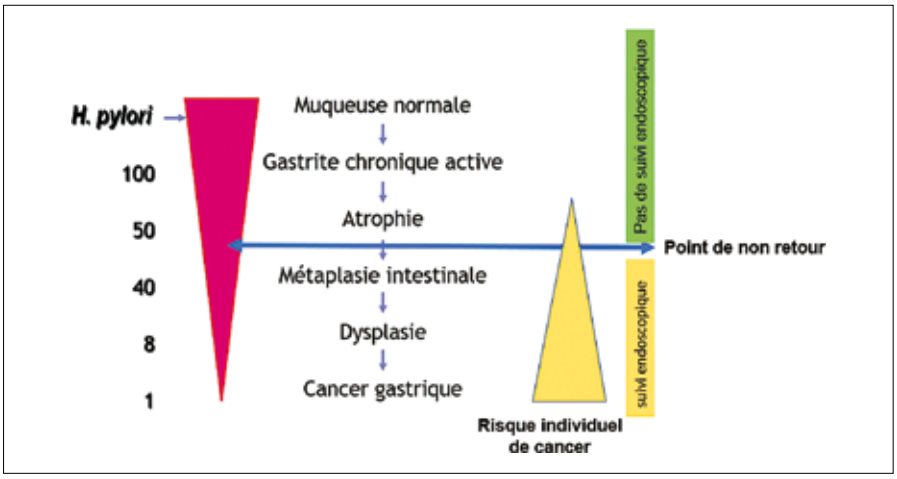
L'amplification génique (Polymérase Chain Réaction : PCR) est une technique permettant d'obtenir rapidement de multiples copies d'un fragment d'ADN bactérien cible à partir de biopsies gastriques (déposées sur milieu de transport type Portagerm, mais pas dans les milieux à visée anatomopathologique)

Cette technique de détection moléculaire de la bactérie est plus sensible que l'histologie et que la culture.

Elle permet également de détecter les mutations associées à la résistance à la clarithromycine. Des formats de PCR temps réels sont disponibles et commercialisés en France. La détection des mutations conférant une résistance aux quinolones est à ce jour moins pertinente : les mutations associées à cette résistance sont plus diverses et il n'existe pas de kit de PCR temps réel disponible. L'absence de cotation à la nomenclature limite encore à ce jour la diffusion de la PCR dans l'arsenal diagnostic de l'infection à *H. pylori*.

Dans deux évaluations de pratique courante en France, sur 296 patients, les pourcentages de détection de *H. pylori* étaient les suivants : PCR (100 %), histologie (90,8 %), culture (86,4 %). L'histologie n'avait donc pas « détecté » 9 % des patients *H. pylori* positifs (3). Sur 471 patients, la concordance entre la détection de la sensibilité/résistance à la clarithromycine des souches par PCR ou par culture était de 98 % (462/471) (12).

Figure 4 : Cascade des anomalies histologiques gastriques et risque individuel de cancer, en pourcentages



Le test rapide à l'uréase sur biopsie gastrique permettait un diagnostic rapide (moins d'une heure) d'une infection active à *H. pylori*. L'utilisation fréquente d'IPP lors de la réalisation d'une endoscopie et son absence de prise en charge font qu'il n'est plus recommandé en France.

L'examen anatomopathologie

L'examen anatomopathologique est la méthode habituelle de détection de *H. pylori*, par coloration standard ou désormais par des techniques d'immunohistochimie. Un minimum de cinq biopsies sont recommandées (angle de la petite courbure, petite et grande courbure antrale dans un premier pot, petite et grande courbure du corps dans un autre pot) pour garantir les performances diagnostiques de l'infection et surtout typer les lésions de gastrite (inflammation, atrophie, métaplasie, dysplasie). Chez les patients sous IPP, la réalisation de biopsies dans le fundus améliore le taux de détection.

Le diagnostic des lésions histologiques induites par *Helicobacter Pylori*

Le diagnostic lésionnel (intensité des lésions de gastrite et leur localisation antrale ou fundique) est incontournable et repose sur les biopsies systématiques ainsi que sur des biopsies additionnelles en pot séparé sur des zones suspectes.

Il semble exister un « point de non-retour » dans la constitution des lésions pré-néoplasiques, possiblement lors de l'apparition des lésions de métaplasie intestinale, observées souvent à partir de 40 ans (figure 4).

Les classifications anatomopathologiques OLGA (*Operative Link for Gastritis Assessment*) et OLGIM (*Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia*) stratifient le risque néoplasique (figure 5).

Figure 5 : Classification OLGA des lésions d'atrophie gastrique prénéoplasiques

		CORPS			
	Score d'atrophie	**Pas d'atrophie (score o)**	**Atrophie légère (score 1)**	**Atrophie modérée (score 2)**	**Atrophie sévère (score 3)**
ANTRE	**Pas d'atrophie* (score 0)**	Stade 0	Stade I	Stade II	Stade III
	Atrophie légère* (score 1)	Stade I	Stade I	Stade II	Stade III
	Atrophie modérée* (score 2)	Stade II	Stade II	Stade III	Stade IV
	Atrophie sévère* (score 3)	Stade III	Stade III	Stade IV	Stade IV

** Score incluant l'angle gastrique*

Les patients porteurs de lésions avancées d'atrophie ou de métaplasie (respectivement stade OLGA III-IV et OLGIM III-IV) sont à risque de développer des lésions de dysplasie de haut grade ou un cancer gastrique (incidence estimée pour stage OLGA III/IV : 20 à 60/1 000 patients années) et doivent faire l'objet d'une surveillance endoscopique, indépendamment de l'obtention d'une éradication bactérienne (13,14).

La classification OLGIM est globalement similaire, basée sur le degré et la localisation de la métaplasie.

De larges études européennes ont montré que le risque de cancer gastrique est de 1/256 si la muqueuse est normale, 1/50 en cas d'atrophie sévère, 1/39 en cas de métaplasie intestinale étendue et 1/20 en cas de dysplasie (15,16).

Une large série de 1 246 patients a évalué que le risque d'adénocarcinome gastrique était 4,9 fois plus élevé en cas d'atrophie sévère par rapport à l'absence d'atrophie, 6,4 fois plus fréquent en cas de métaplasie par rapport à l'absence de métaplasie, 5 fois plus fréquent en cas de pangastrite par rapport à une gastrite antrale et enfin 4,5 fois plus fréquent en cas de gastrite fundique par rapport à la gastrite antrale (17).

En pratique, on peut distinguer les tests en :

- **Test d'orientation diagnostique, ne renseignant pas sur la persistance de la bactérie : sérologie.**

- **Test diagnostiquant la présence actuelle de la bactérie : test respiratoire à l'Urée ^{13}C ou biopsies à visée anatomopathologique, Ag Hp dans les selles.**

- **Test affirmant la présence de la bactérie et évaluant sa sensibilité aux antibiotiques : biopsies déposées dans un milieu de transport type Portagerm Pylori* : Cultures de *H. pylori* (tous les antibiotiques) et PCR d'*H. pylori* (clarithromycine uniquement).**

- **Test évaluant les lésions induites par l'infection : examen anatomopathologique avec multiples biopsies (minimum 5) dans des pots séparés (antre + angulus) et corps gastrique avec classifications OLGA -OLGIM.**

les indications de traitements

L'attitude thérapeutique est différente selon que l'on se situe dans une zone à faible ou forte incidence de cancer gastrique. Dans les zones à forte incidence, l'éradication systématique de la bactérie est justifiée. La France est une zone à faible incidence et il est raisonnable, en l'absence de symptôme, de cibler le dépistage de l'infection à *Helicobacter Pylori* et des lésions pré-néoplasiques chez les patients à haut risque de cancer.

Il existe différentes situations où il convient de rechercher et de traiter cette infection : (18,19,20)

- Patients à risque élevé de cancer gastrique
  - Apparenté à un patient avec antécédent de cancer de l'estomac (parents, frères/sœurs, enfants),
  - Syndrome HNPCC/Lynch,
  - Gastrectomie partielle ou traitement endoscopique de lésions cancéreuses gastriques,
  - Lésions pré néoplasiques gastriques (atrophie sévère et/ou métaplasie intestinale, dysplasie),
- Lymphome gastrique du MALT
- Ulcère gastrique ou duodénal (antécédent d'ulcère ou ulcère actif, compliqué ou non)
- Dyspepsie chronique avec gastroscopie normale
- Prévention des ulcères avant de débuter un traitement prolongé par AINS
- Traitement au long cours par IPP
- Patient devant avoir une intervention bariatrique, isolant une partie de l'estomac (bypass)
- Anémie ferriprive ou carence en vitamine B12, sans cause retrouvée
- Maladies extradigestives : uniquement le Purpura Thrombopénique Immunologique de l'adulte.

Les modalites de traitements

Le traitement devra toujours prendre en compte le contexte clinique (âge, lésion endoscopique, ATCD familial de cancer gastrique), les éventuelles lésions prénéoplasiques, les adaptations thérapeutiques nécessaires (insuffisance rénale, allergies et interactions médicamenteuses, ...) et la connaissance que l'on a de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques, notamment à la clarithromycine.

Les 3 conditions d'un traitement efficace

L'efficacité d'un traitement d'éradication est dépendante de 3 conditions :

- **Une durée suffisamment longue du traitement avec bonne observance**
- **Un contrôle optimal du pH intragastrique**
- **L'utilisation de 2 antibiotiques efficaces sur les souches de *Helicobacter Pylori***

1 Une durée suffisamment longue de traitement avec bonne observance : 10 jours pour la quadrithérapie (QT) bismuthée et les traitements à base de rifabutine, 14 jours pour les autres protocoles. Il n'y a pas d'éradication minute !

2 Le contrôle optimal du pH repose sur l'utilisation d'IPP en 2 prises par jour. La nécessité d'une forte posologie d'IPP est justifiée par le retour des souches de *H. pylori* à un état réplicatif quand le pH est au-dessus de 5 et permet d'optimiser l'efficacité des antibiotiques. Le métabolisme de certains IPP (oméprazole, lansoprazole) étant dépendant des gènes du cytochrome 2C19 et de MDR-1 et en raison d'une proportion importante de métaboliseurs rapides chez les caucasiens, *il est préférable d'utiliser l'ésoméprazole 40 mg ou le rabéprazole 20 mg en prise biquotidienne (21).*

3 L'association d'au moins deux antibiotiques efficaces sur la souche avec une bonne diffusion intraluminale

- L'amoxicilline sera toujours privilégiée (absence de résistance primaire) : la posologie utilisée sera de 1 gramme x2/j empiriquement, mais pour des raisons pharmacologiques, des doses adaptées au poids (50 mg/Kg/j en 3 prises/j, ou en 4 x/j si dose>6gr/j) sont recommandées dès la 2e ligne.
- La clarithromycine (20 % de résistance primaire) : à la dose de 500 mg matin et soir

- La lévofloxacine (17 % de résistance primaire) : à la dose de 500 mg matin et soir
- La rifabutine (absence de résistance primaire) : à la dose de 300 mg/j possible en une prise, cet antibiotique doit être réservé aux situations validées en RCP
- Le métronidazole : utilisée habituellement à la dose de 500 mg x 2/j (ou 375 mg x4/j lors de la QT bismuthée)
- La tétracycline (absence de résistance) n'est disponible qu'à dose fixe en association avec le métronidazole et les sels de bismuth
- Les sels de bismuth : dose fixe en association avec métronidazole et tétracycline

Il n'y a jamais d'urgence à envisager un traitement d'éradication ! En cas de grossesse ou d'allaitement par exemple, il doit être différé.

On a donc le temps d'attendre d'avoir l'ensemble des données pour prescrire le traitement, bien l'expliquer afin d'améliorer l'observance, ou le déléguer au médecin généraliste, en lui délivrant un protocole de traitement détaillé. La diffusion des fiches d'amélioration et de collaboration de prise en charge (disponible sur les sites de l'HAS et du GEFH) doit être largement encouragée.

Tout traitement d'éradication est indissociable du contrôle de son efficacité. On doit considérer en une seule entité le « traitement suivi d'un test contrôlant l'éradication et l'éventuelle surveillance endoscopique ultérieure ».

Le traitement de première ligne

Deux situations sont donc possibles (19,22)

- En l'absence d'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques, le traitement est « probabiliste ». Il repose impérativement sur une QT associant un IPP et trois antibactériens.
  - Soit une QT bismuthée : association fixe de tétracycline, métronidazole, bismuth : 3 gélules 4 fois/jour avec de l'oméprazole 20 mg x2/j pendant 10 jours (selon l'AMM), à privilégier en cas d'allergie à la pénicilline ou en cas de prise antérieure de clarithromycine.
  - Soit La QT concomitante : association d'amoxicilline, de clarithromycine, de métronidazole et d'un IPP en 2 prises/jour pendant 14 jours
- Si la sensibilité aux antibiotiques a été testée, comme le recommande les sociétés savantes, le traitement est alors une trithérapie associant un IPP et deux antibiotiques pendant 10 à 14 jours.
  - L'amoxicilline sera toujours privilégiée, à laquelle on associera selon la sensibilité des souches, en priorité la clarithromycine, puis la lévofloxacine et en dernier recours la rifabutine (devant être réservée aux situations validées en RCP)

Dans cette situation, les 80 % des patients infectés par une souche Clari Sensible bénéficient d'un traitement « orienté » de 14 jours par amoxicilline 1 gramme 2 x/j, clarithromycine 500 mg x2/j et IPP (ésoméprazole 40 mg ou rabéprazole 20 mg) x2/j. Cette association habituellement mieux tolérée (par l'absence de métronidazole) est efficace dans plus de 90 % des cas et permet de réserver éventuellement la QT bismuthée aux 20 % des patients porteurs d'une souche Clari R.

Le contrôle d'éradication est impératif !

Les schémas d'éradications de première ligne ont une efficacité proche de 90 %. Il y a donc potentiellement 10 % des schémas proposés qui se soldent par un échec !

Quel que soit le traitement prescrit, un contrôle d'éradication « au minimum 4 semaines sans prise d'antibiotique ou 2 semaines sans IPP » est indispensable, habituellement par test respiratoire quand il n'y a pas d'indication de gastroscopie.

Que faire en cas d'échec ou de situation délicate

- En cas d'échec d'un premier traitement probabiliste : utilisation de la QT non utilisée ou discussion d'une endoscopie pour proposer un traitement orienté.
- En cas d'échec d'un traitement orienté : traitements ultérieurs guidés par les données de la culture++

En cas d'échec d'un premier traitement probabiliste (QT bismuthée habituellement), bien que la QT probabiliste non utilisée puisse être proposée, un traitement orienté par trithérapie (2 ATB et IPP) est néanmoins souvent à privilégier.

Le choix du traitement orienté répond aux règles suivantes :

- Utilisation systématique de l'amoxicilline optimisée à 50 mg/Kg/j en 3 prises (ou en 4 prises si dose > 6gr/j), à laquelle on associe en priorité la clarithromycine, puis la levofloxacine, puis la rifabutine.
- Pas d'utilisation de clarithromycine, de lévofloxacine ou de rifabutine sans connaissance de la sensibilité de la souche.
- Pas d'utilisation de métronidazole dans une nouvelle association en cas d'échec d'une QT bismuthée (car échec d'une posologie de métronidazole à 375 mg x 4/j soit 1500 mg/j)
- Utilisation de la QT bismuthée avant un schéma à base de lévofloxacine ou de rifabutine.

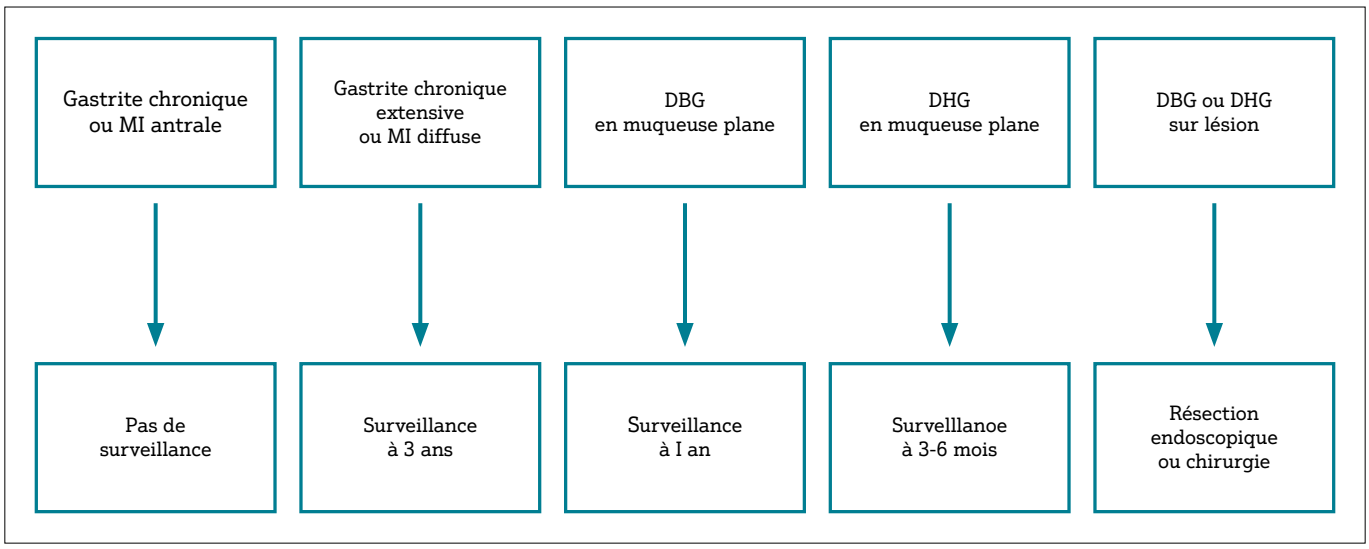
On est alors le plus souvent dans les situations suivantes (après un échec préalable de la QT bismuthée)

- Souche CLARI R, LEVO S → AMOX optimisée + LEVO 14 j
- Souche CLARI R, LEVO R RIFA S → AMOX optimisée + RIFA 10 j (après avis RCP GEFH)
- Souche CLARI R, LEVO R, RIFA R → impasse thérapeutique → surveillance endoscopique à discuter
- Allergie pénicilline et souche CLARI S LEVO S → CLARI + LEVO 14 j (après avis RCP GEFH)
- Allergie pénicilline et souche CLARI R LEVO S RIFA S → LEVO + RIFA 10 j (après avis RCP GEFH)
- Allergie pénicilline et souche CLARI R LEVO R RIFA S → impasse thérapeutique → surveillance endoscopique à discuter

Il est à noter que l'association « fixe » des 3 composants de la QT bismuthée, rend sa prescription délicate ou impossible en cas d'insuffisance rénale/hépatique ou lorsqu'une adaptation de posologie de l'un de ses constituants s'avère nécessaire, les traitements « orientés » ont ici tout leur intérêt.

Dans les cas d'échecs multiples, ou si un traitement à base de rifabutine est envisagé, un avis auprès de la RCP du GEFH est préconisé **contactgefh@helicobacter.fr** (fiche de RCP disponible sur le site **www.helicobacter.fr**).

Figure 6 : Surveillance de la gastrite chronique atrophique et de ses lésions



MI : métaplasie intestinale ; DBG : dysplasie de bas grade ; DHG : dysplasie de haut grade

Les véritables échecs d'éradication sont rares, mais parfois, il faut parfois savoir accepter de ne pas chercher à tout prix une éradication et se limiter dans l'attente d'autres alternatives à long terme à une surveillance endoscopique si nécessaire.

L'analyse des situations d'échecs soumis à la RCP du GEFH partagent souvent les mêmes erreurs : posologies d'IPP ou d'antibiotiques trop faibles, utilisation de schémas désormais non validés (séquentiel ou trithérapie probabiliste) ou comportant des antibiotiques non recommandés (doxycycline, ciprofloxacine, azithromycine, rifampicine) et des durées de traitement trop courts. La prescription d'un traitement d'éradication doit être rigoureuse !

Après l'éradication

Surveillance à l'issue du traitement

Lors de l'endoscopie diagnostique initiale, 4 à 7 % des patients (2,3) présentent une atrophie gastrique de stade avancée, et méritent une surveillance particulière même après l'obtention de l'éradication bactérienne.

Les patients OLGA ou OLGIM III/IV doivent bénéficier d'une surveillance endoscopique haute définition avec chromo-endoscopie (HD+CE) et nombreuses biopsies (au moins douze), au mieux sous anesthésie, afin de réaliser une cartographie des lésions et mieux cibler les lésions néoplasiques (23), surtout dans les rares cas d'échecs d'éradication !

Les protocoles de surveillance proposés sont les suivants (24,25) (figure 6) :

- Atrophie légère à modérée limitée à l'antre : pas de surveillance.
- Atrophie gastrique de stade avancé (atrophie sévère ou métaplasie intestinale à la fois de l'antre et du fundus : stade OLGA-OLGIM III/IV : contrôle endoscopique (HD+CE) à 3 ans, éventuellement à 1-2 ans si associé à un ATCD familial de K gastrique au 1er degré.
- Dysplasie sans lésion macroscopique : nouvelle endoscopie de bonne qualité (HD+CE) avec contrôle à 12 mois si dysplasie de bas grade et 6 mois si dysplasie de haut grade.
- Résection d'une lésion néoplasique superficielle : surveillance à 6-12 mois puis annuelle.

Risque de recontamination

La récidive après éradication confirmée de l'infection à *H. pylori* peut se produire soit par récurrence (réapparition de souche d'origine non détectée) du fait d'un test de contrôle d'éradication faussement négatif, le plus souvent car réalisé trop tôt (< 4 semaines après la fin du traitement) ou par une réinfection par une nouvelle souche.

La réinfection, qui peut atteindre jusqu'à 10 %/an ou plus dans les pays soumis à une forte prévalence, reste rare de l'ordre de 1 à 1,5 %/an (voire moins) dans les pays de faible endémie (possiblement comme en France).

Conclusion

En 2022, la prise en charge d'une infection à *Helicobacter Pylori* devrait reposer sur l'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques. Les indications de recherche et de traitement sont désormais bien validées. Lors d'une endoscopie, la détection par PCR ou culture de *H. pylori* doit être encouragée au même titre que la réalisation systématique de biopsies antrales et fundiques à visée anatomopathologique.

Les traitements orientés, l'utilisation de posologie adaptée d'IPP et d'antibiotiques, des fiches HAS ou du GEFH, doivent permettre une meilleure efficacité et tolérance des traitements. Le contrôle d'éradication, réalisé dans de bonnes conditions, est impératif pour affirmer une guérison le plus souvent définitive, ainsi que la surveillance endoscopique rigoureuse des sujets présentant des lésions prénéoplasiques.

Infection à *H. pylori* en pratique

ÉVALUER LE CONTEXTE

- Âge
- ATCD familial et personnel (cancer gastrique, ulcère GD, dyspepsie)
- Comorbidités (insuffisance rénale/hépatique, espérance de vie…)
- Allergie médicamenteuse et traitements habituels (interactions médicamenteuses ?)
- Échec préalable de traitements d'éradications (lesquels ?)

ENDOSCOPIE (à distance de l'arrêt des traitements : ATB 4 semaines et IPP 2 semaines)

- 2 biopsies à visée bactériologique (sur milieu Portagerm pylori* : cultures ou PCR)
- 5 biopsies à visée anatomopathologique : antre et fundus dans 2 pots différents : classification OLGA OLGIM
- Lésions endoscopiques
- Lésions histologiques

TRAITEMENT

- Soit prescrit par HGE, soit délégué au généraliste (avec fiche HAS ou GEFH)
- Orienté ++ ou Probabiliste (QT bismuthée ou QT concomitante) et observance ++
- Contrôle éradication par test respiratoire ++ (sans ATB 4 semaines, sans IPP 2 semaines) -> éradication « définitive »

ÉCHEC TRAITEMENT ?

- Lignes ultérieures « orientées » ++ avec optimisation posologie IPP, ATB (amoxicilline 50 mg/Kg/j), durée, discussion en RCP GEFH (si rifabutine, situations délicates, échec multiples)

SURVEILLANCE ENDOSCOPIQUE

- Si lésions prénéoplasiques : Endoscopie Haute Définition, chromo-endoscopie, cartographie, nombreuses biopsies

Fiche HP spécialistes 2021

TRAITEMENT ORIENTE par les données de l'antibiogramme ou de la PCR : A privilégier ++

1ère ligne	Traitement orienté par résultats culture ou PCR Souche Clari S : Amoxicilline* 1gr x 2/j + Clarithromycine 500 mg x 2/j + IPP x 2/j pendant 14 jours Souche Clari R Quinolone S : Amoxicilline* 1gr x 2/j + Lévofloxacine 500 mg x 2/j + IPP x 2/j pendant 14 jours Souche Clari R et quinolone R (ou non testée) : Amoxicilline* 1gr x 2/j + Métronidazole 500 mg x 2/j + IPP x 2/j pendant 14 jours ou Quadrithérapie bismuthée 10 jours (++)
2ème ligne	Quadrithérapie bismuthée 10 jours si non utilisée en ligne 1 / sinon voir 3ème ligne
3ème ligne	Le recours à une nouvelle endoscopie pour nouvelle culture ou PCR est souhaitable (discutable si souche initiale sensible aux quinolones et non utilisée en ligne 1) Souche Clari S : Amoxicilline* 1gr x 3/j + Clarithromycine 500 mg x 2/j + IPP x 2/j pendant 14 jours Souche Clari R et quinolone S : Amoxicilline* 1gr x 3/j + Lévofloxacine 500 mg x 2/j + IPP x 2/j pendant 14 jours Souche Clari R et quinolone R (ou non testée) : Avis Expert souhaitable : RCP GEFH

TRAITEMENT EMPIRIQUE – Sujet NON allergique à la pénicilline

1ère ligne	Quadrithérapie bismuthée 10 jours ou Traitement concomitant : 14 jours
2ème ligne	Combinaison non utilisée en 1ère ligne / mais privilégier un traitement orienté (cf. 3ème ligne)
3ème ligne	Traitement orienté par culture ou PCR : ne tenir compte que des résistances à la clarithromycine et aux quinolones, la résistance au métronidazole ne devant pas être normalement rendue compte tenu de sa faible pertinence clinique) Souche Clari S : Amoxicilline* 1gr x 3/j + Clarithromycine 500 mg x 2/j + IPP x 2/j pendant 14 jours Souche Clari R et Quinolone S : Amoxicilline* 1gr x 3/j *+ Lévofloxacine 500 mg x 2/j + IPP x 2/j pdt 14 jours Souche Clari R et Quinolone R (ou non testée) : avis Expert souhaitable : RCP GEFH

* Sur des données pharmacologiques, la prescription d'Amoxicilline devrait être de 50 mg/kg/j en 3-4 prises/j, soit au minimum 1gr x 3/j. Cette prescription recommandée, apparait indispensable dès la 2ème ligne.

TRAITEMENT EMPIRIQUE - Sujet ALLERGIQUE à la pénicilline

1ère ligne	Quadrithérapie Bismuthée 10 jours
2ème ligne	Privilégier un traitement orienté par un antibiogramme ou de la PCR +++ Souche Clari S Quinolone S : Clarithromycine 500 mg x 2/j + Lévofloxacine 500 mg x 2/j + IPP x 2/j pdt 14 jours Souche Clari R : avis Expert souhaitable : RCP GEFH
3ème ligne	Traitement impérativement orienté par résultat antibiogramme ou PCR Avis Expert souhaitable : RCP GEFH

Coordonnées RCP *H. pylori* : contactGEFH@helicobacter.fr

QUADRITHERAPIE BISMUTHEE : 10 jours

3 gélules de Pylera* 4 fois/jour (après le repas du matin, du midi, du soir et au coucher) **et Oméprazole 20 mg matin et soir**

Chaque gélule de Pylera contient :* 140 mg de sous citrate de bismuth, 125 mg de métronidazole, 125 mg de tétracycline

Prendre le Pylera après le repas, avec un grand verre d'eau (au coucher)*
Prévenir le patient des effets secondaires : selles noires- diarrhées, dysgueusie (goût métallique), langue noire et effet antabuse (éviter consommation d'alcool ++)

TRAITEMENT CONCOMITANT : 14 jours

Amoxicilline 1gr : matin et soir
Métronidazole 500 mg : matin et soir
Clarithromycine 500 mg : matin et soir
IPP* : matin et soir

Prévenir le patient des effets secondaires: troubles digestifs, réactions cutanées, effet antabuse (lié au métronidazole); éviter consommation d'alcool ++

IPP*

Esoméprazole 40 mg matin et soir ou **Rabéprazole : 20 mg** matin et soir

* seuls ces 2 IPP ont été retenus pour le traitement d'éradication

Taux de résistance d'H *pylori* aux ATB en France (2018)

Amoxicilline : 0 %
Clarithromycine : 20,9%
Lévofloxacine 17,6%
Tétracycline : 0 %
Rifampicine 1,2%
Métronidazole : 58,6% *(faible pertinence clinique)*

Antibiotique testé (culture)	Antibiotique prescrit
Amoxicilline	Amoxicilline : 1gr x 2/j ou 50 mg/kg/j en 3-4 prises/jours (indispensable dès la 2ème ligne)
Clarithromycine	Clarithromycine : 500 mg x 2/j
Lévofloxacine	Lévofloxacine : 500 mg x 2 /j
Rifampicine	Rifabutine : 300 mg x 1/j
Cycline	Tétracycline : 375 mg/j x 4/j (Pylera*)
Métronidazole	Métronidazole : 500 mg x 2/j ou 375 mg x 4/j (Pylera*)

Références

1. Zamani M, Ebrahimtabar F, Zamani V *et al.*, Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection Aliment Pharmacol Ther. 2018;47:868–76.
2. Heluwaert F, Nahon S, Lesgourgues B *et al.*, JFHOD 2016 : CO 54 - PYLORI HEBDO* : résultat d'une enquête de pratique sur la prise en charge d'Helicobacter pylori dans 31 centres ANGH en 2014
3. Heluwaert F, Tracanelli L, Abousalihac *et al.* JFHOD 2018 : CO 76 - Diagnostic et traitement de l'infection à H pylori au centre hospitalier genevois, Apport de la PCR et de la culture pour le diagnostic
4. De Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. Lancet Glob Health 2020;8: e180–90
5. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, *et al.* Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis - Gut 2015;64:1353–67.
6. Il Ju Choi, Chan Gyoo Kim, Jong Yeul Lee, *et al.* Family history of gastric cancer and helicobacter pylori treatment – NEJM 2020; 382 : 427-36
7. Il ju Choi, Myeong-Cherl Kook, Young-Il Kim, *et al*. Helicobacter pylori therapy for the prevention of metachronous gastric cancer – NEJM 2018;378 : 1085-95
8. Megraud F, Bruyndonckx R, Coenen S, *et al*. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. . Gut 2021;70:1815–22.
9. Benejat L, Ducournau A, Domingues Martins C. *et al.* - Epidémiologie de l'infection à Helicobacter pylori en France en 2020 : Données de surveillance du CNR Campylobacters et Helicobacters, BEH 15- 12 octobre 2021 : 275-82.
10. Lamarque D, Burucoa C, Courillon-Mallet A, *et al.* Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par Helicobacter pylori. Hepato Gastro 2012 ; 19 : 475-502.
11. Heep M, Scheibl K, Degrell A, Lehn N. Transport and storage of fresh and frozen gastric biopsy specimens for optimal recovery of Helicobacter pylori. J Clin Microbiol 1999.37(11):3764-6.
12. Heluwaert F, Band S, Petiprez H. Journées GEFH 2020 – CO – Expérience 2018-2019 du CH d'Annecy sur l'utilisation du kit Amplidiag H pylori+ clari R test (mobidiag) sur les souches H pylori +.
13. Rugge M, Genta RM, Fassan M, *et al.* OLGA gastritis staging for the prediction of gastric cancer risk: a long-term follow-up study of 7436 patients. Am J Gastroenterol 2018;113:1621–8.
14. Rugge M, Meggio A, Pravadelli C, *et al.* Gastritis staging in the endoscopic follow-up for the secondary prevention of gastric cancer: a 5-year prospective study of 1755 patients. Gut 2019;68:11–7.
15. Song H, Guncha Ekheden I, Zheng Z, Ericsson J, Nyren O, Ye W - Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions : observational cohort study in a low risk Western population - *BMJ* 2015;351:h3867.
16. De Vries A, Van Grieken N, Looman C, *et al.* Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Nederlands - Gastroenterology.2008 Apr;134(4):945-52.
17. Uemera N, Okamoto S, Yamamoto S, *et al.* Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer - NEJM 2001; 345:784-9
18. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain C, *et al*. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report Gut 2017;66:6–30.
19. Lamarque D, Burucuo C, Courillon Mallet A ,*et al*. recommandations sur le traitement de l'infection à Helicobacter pylori chez l'adulte – Hepato gastro 2017 ;24 : 157-70.
20. recommandation HAS, pertinence des soins – Diagnostic de l'infection à Helicobacter pylori chez l'adulte, mai 2017.
21. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis : esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 2012;36:414-25.
22. recommandation HAS, pertinence des soins, traitement de l'infection à Helicobacter pylori chez l'adulte, mai 2017
23. Liou J-M,Malfertheiner P, Lee Y-C,,*et al*. Screening and eradication of Helicobacter pylori for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. Gut 2020;69:2093–112.
24. Lecomte T, Godart B, rahmi G - Acta endoscopica 2017, DOI 10.1007/s10190-017-0599-9.
25. Pimentel-Nunes P, Libanio D, Marcos Pinto R, *et al*. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (maps II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. Endoscopy 2019;51:365–88.

5

Les cinq points forts

- Hormis la sérologie, tous les tests diagnostiques peuvent conclure à tort à l'absence d'infection par Hp, si un délai de 4 semaines sans antibiotique et de 2 semaines sans IPP n'est pas respecté.
- Les niveaux de résistance aux antibiotiques, principale cause d'échec des traitements d'éradication, sont extrêmement variables selon le pays d'origine du patient. En France, les taux de résistances primaires à la clarithromycine et à la lévofloxacine, atteignent respectivement 20 % et 17 %.
- La réalisation de biopsies à visée bactériologique (antre x1 et fundus x1) et à visée anatomopathologique (antre x 2, angulus x 1, fundus x 2) est recommandée pour évaluer la sensibilité aux antibiotiques et permettre un diagnostic lésionnel précis.
- En 2022 en France, le traitement de l'infection est au mieux orienté par la sensibilité aux antibiotiques (trithérapie avec un IPP et 2 antibiotiques efficaces), sinon probabiliste avec l'une des deux quadrithérapies (bismuthée ou concomitante).
- À l'issue d'un traitement, il faut contrôler l'éradication, le plus souvent par test respiratoire, et assurer une surveillance endoscopique et histologique en cas de lésion pré néoplasique.

Les polypes gastriques : diagnostic et prise en charge

Élodie CESBRON-MÉTIVIER

CHU ANGERS - Service d'Hépato-gastro-entérologie - 4 rue Larrey - 49933 ANGERS Cedex 9

elmetiviercesbron@chu-angers.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Ne pas parler des TNE
- Connaître l'histologie des polypes gastriques et de la muqueuse environnante
- Connaître leurs facteurs de risque
- Connaître leur sémiologie endoscopique
- Connaître leurs risques évolutifs
- Connaître les indications de traitement et de surveillance

LIEN D'INTÉRÊTS

Aucun

MOTS-CLÉS

adénome
polype glandulokystique
polype hyperplasique
polype fibro inflammatoire
hamartome

Définition et épidémiologie

Les polypes gastriques sont des lésions tissulaires intra gastriques se développant dans la lumière digestive. Ils arborent tout type de développement, pédiculé, sessile, de taille variable de quelques millimètres à plus de 10 cm dans de rares cas.

De découverte fortuite dans la majorité des situations, ces lésions peuvent être également symptomatiques surtout en cas de taille supra centimétrique, ils peuvent alors être responsables de douleur par obstruction pylorique ou cardiale, d'une anémie ou d'un saignement extériorisé.

La prévalence des polypes gastriques est de 2 à 9,6 % en fonction des populations (1,2,3).

Ils se différencient par leur origine cellulaire avec

- les polypes épithéliaux : les polypes glandulokystiques, les polypes hyperplasiques, les adénomes, les hamartomes ;
- les polypes non épithéliaux : les tumeurs stromales (GIST et tumeur musculaires), les xanthelasma, les polypes fibroïdes (ou fibro-inflammatoires), les pancréas aberrants, les lipomes, les tumeurs endocrines.

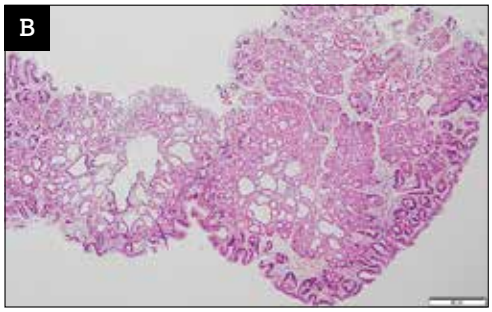
Leur répartition a été largement modifiée ces 20 dernières années par l'introduction et la prescription massive dans les pays occidentaux des IPP et par le dépistage étendu et l'éradication d'Helicobacter Pylori (Hp). Ces changements favorisent le développement des polypes glandulokystiques devenus franchement majoritaires, notamment en Amérique du Nord. En effet, dans une large étude américaine de 2015 (2) avec plus de 700 000 patients, ils représentaient près de 80 % des polypes décrits. Une étude rétrospective espagnole plus restreinte (1) menée sur 10 ans et environ 40 000 endoscopies hautes, notait une répartition plus équilibrée avec 42,2 % de polypes hyperplasiques et 37,7 % de polypes glandulokystiques, 3 % d'adénomes, 1,32 % d'adénocarcinomes et 3,8 % de polypes inflammatoires.

Les polypes épithéliaux

Les polypes glandulokystiques

Décrits pour la première fois par Kurt Elster en 1976, ils sont rencontrés majoritairement chez les femmes pour la forme sporadique avec un âge moyen de 40 à 60 ans. Leur localisation est fundique, de petite taille (1 à 7 mm), leur forme est arrondie avec un aspect légèrement translucide en surface. Ils peuvent dans de rares cas apparaitre sous forme de « pseudo grappe » avec un pédicule (*cf.* photos 1). Ils sont facilement unitaires ou de quelques unités mais peuvent atteindre une centaine de lésions dans les formes syndromiques, formant alors un réel « tapis » de polypes fundiques. En histologie, ils sont caractérisés par la présence de glandes fundiques dilatées microkystiques tapissées de cellules pariétales aplaties, de cellules principales et d'un nombre variable de cellules du collet muqueux. La muqueuse environnante gastrique est normale sans atrophie ni métaplasie.

Photos 1



A : Aspect endoscopique de polypes glandulokystiques multiples parfois polylobés supra- centimétriques.

B : Aspect histologique au faible grossissement d'un polype glandulokystique avec dilatations kystiques des glandes fundiques.

Le développement de ces lésions est significativement liée à la prise d'IPP et à sa durée (4,5). La suppression acide par les IPP au long cours (à partir de 6 à 12 mois) induit une augmentation du taux de gastrine, avec pour effet une hyperplasie et une protrusion des cellules pariétales qui pourrait être une étape préliminaire à la formation des polypes glandulokystiques.

Polypes glandulokystiques syndromiques

Dans les formes syndromiques, leur taille est souvent petite, la répartition est identique en fonction du genre, les aspects microscopiques notent fréquemment des petits kystes recouverts presque uniquement d'un épithélium fundique sans hyperplasie significative des cellules pariétales (6).

La Polypose Adénomateuse Familiale (PAF) est probablement la maladie génétique la plus fréquente. Due à une mutation du gène APC situé sur le chromosome 5, de transmission dominante, elle touche 1 personne sur 6 800 à 29 000. Le risque de cancer gastrique est inférieur à 1 % dans cette maladie. Le dépistage endoscopique haut doit débuter à l'âge de 20 à 25 ans. Et le rythme de surveillance est guidé par le score de Spigelman. Dans 10 à 30 % des cas cette pathologie apparait de novo, il est donc nécessaire d'y penser devant une polypose glandulokystique surtout si ces lésions gastriques sont associées à un ou des adénomes duodénaux.

Une autre maladie génétique extrêmement rare possiblement due également à la mutation du gène APC (promoteur de l'exon 1B) est décrite de façon plus récente : « Gastric adénocarcinoma and Proximal Polyposis of the stomach » GAPPS (7,8,9). Seulement quelques familles dans le monde sont connues à ce jour (USA, Canada, Japon, Europe), elle pourrait correspondre à une forme particulière de PAF.

Son mode de transmission est autosomique dominant, le phénotype spécifique est marqué par une polypose gastrique glandulokystique fundique, sans aucune lésion dans l'antre, sans lésion duodénale ou colique, ce qui contraste avec une PAF. Le risque de cancer gastrique est majeur, développé sur des lésions de dysplasie des polypes glandulo-kystiques, des adénomes ou des dysplasies planes (10). Une gastrectomie curative ou préventive chez les apparentés dépistés a été réalisée dans la totalité des cas décrits.

Les polypes glandulo-kystiques sont aussi décrits dans la polypose sur Mutation du gène MUTYH ou MAP. De transmission autosomique récessive, cette maladie génétique induit un risque de cancer gastrique de 1 %, duodénal de 4 % mais surtout un risque de cancer colique de 42 à 100 %.

Les polypes glandulokystiques et risque de transformation néoplasique

Le risque de transformation néoplasique des formes sporadiques est faible mais non nul, estimé à 1 %.

D'après Lloyd en 2017 (11) sur une étude reprenant les données histologiques de plus de 2 500 polypes glandulokystiques réséqués, 8,5 % soit 215 cas présentaient de la dysplasie. Seulement 25 patients avaient une forme de polypes glandulokystiques sporadiques soit 1 % de tous les polypes, le reste était lié à une forme syndromique. Les polypes dysplasiques des formes sporadiques étaient quasi tous *infra* centimétriques.

Ce faible risque ne justifie pas de surveillance dans les formes sporadiques Dans le cadre des maladies génétiques la surveillance des lésions gastriques est importante et doit permettre de vérifier l'absence d'ulcération macroscopique sur les polypes, une taille homogène et en cas de doute préférer réséquer ou au moins prélever la lésion cible. Le phénotype, les modalités de prise en charge et de surveillance sont détaillés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Polypes gastriques Metivier

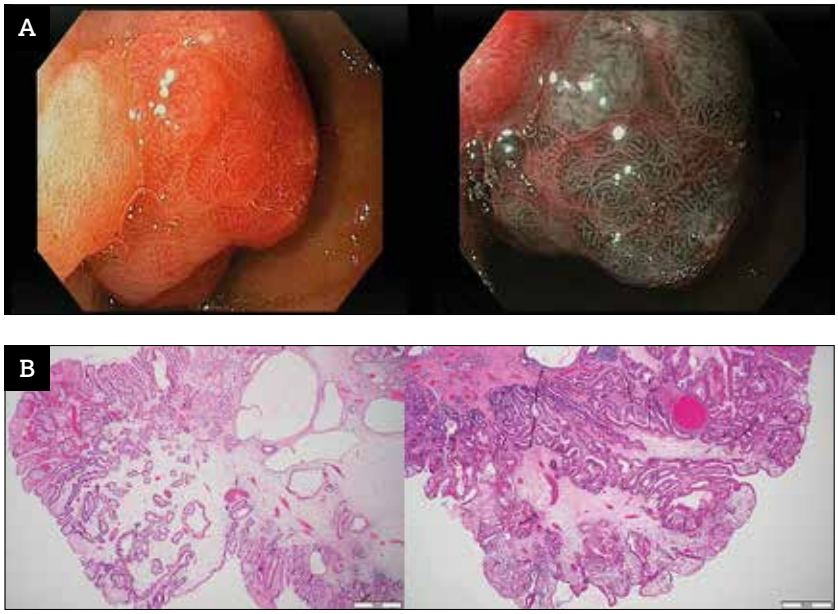
Type de polypes	Présentation	Localisation	Taille / Nombre	Aspect endoscopique	Muqueuse gastrique adjacente	Prise en charge
Glandulo kystique	sporadique	fundus	5 mm, rarement supra centi-métrique / 1 à 5 unités	Arrondi, régulier aspect perlé, translucide Ou pédicule avec aspect en grappe	Normale ou modification induite par les IPP	Pas de surveillance Arrêt ou diminution des IPP si possible
	PAF	fundus	5-10 mm / 50 à 100 unités			EOGD à 25 ans Intervalle de surveillance fonction du score de Spigelman
Hyper-plasique	Sporadique	Antre+++ > fundus > cardia	5 mm à 50 mm souvent < 10 mm / Souvent unique	sessile, base d'implantation large parfois ulcéré, plus clair que muqueuse adjacente en NBI	Gastrite atrophique avec métaplasie intestinale Gastrite Hp+ Gastrite auto immune	Éradication Hp + contrôle à 3 mois : Taille < 10 m surveillance car Dysplasie rare 20 mm < taille > 10 mm Résection à discuter +++ si cirrhose taille > 20 mm résection Surveillance à 3-6 mois après résection car risque de récidive et dysplasie sur muqueuse adjacente
Hamartome	Sporadique	Fundus > antre	Unique	Souvent Pédiculé	Normale	Résection si > 10 mm Surveillance dans le cadre des polyposes
	Peutz Jeghers Juvénile Maladie de Cowden	Fundus	Multiples	Pédiculé Parfois ulcéré		
Adénome	Sporadique	Antre++	5 mm à 50 mm / Souvent unique	Aspect tubulaire avec muqueuse glandulaire, crypte +/- régulières Disparition de vascularisation si transformation	Gastrite Hp+ atrophique avec métaplasie intestinale	Résection systématique monobloc Mucosectomie ou dissection si > 20 mm Surveillance gastrite ++
Xanthelasma	Sporadique	fundus	5-10 mm	Arrondi régulier aspect jaune ocre	Gastrite atrophique métaplasie intestinale Gestrectomie partielle, reflux biliaire	Surveillance de la gastrite sous jacente
Fibroide inflam-matoire	sporadique	Antre	10 à 20 mm / unique	Lésion sous muqueuse Parfois ulcérée	Gastrite chronique atrophique ou inflammatoire	Pas de suivi, Résection si symptôme ou doute diagnostique
Hétérotopie pancréatique	Sporadique	Antre	10 mm / unique	Lésion sous muqueuse arrondie régulière, centre ombiliqué	normale	Pas de suivi

Les polypes hyperplasiques

Aspects macroscopiques et endoscopiques

Les polypes hyperplasiques sont de taille variable souvent infra centimétriques mais peuvent parfois atteindre plusieurs centimètres et exceptionnellement plus de 10 cm. (*cf.* photos 2).Leur localisation préférentielle est antrale mais ils sont également retrouvés dans le fundus et plus rarement sur le cardia. Leur nombre est majoritairement unitaire ou de quelques unités, multiples dans 15 % des cas. Ils sont souvent sessiles, parfois pédiculés avec un pied court et une base d'implantation qui peut être très large. Leur tête est lobulée, arrondie, souple sous la pince. L'aspect superficiel présente des motifs cérébriformes parfois allongés, réguliers. En NBI (*Narrow band Imaging- Olympus®)* il apparaît plus clair que la muqueuse antrale adjacente. Il peut être ulcéré au sommet avec parfois des traces de saignements récents, ou recouvert d'une pellicule de fibrine stigmate de frottements.

Photos 2



A : Aspect endoscopique d'un polype hyperplasique dans l'antre en lumière blanche et NBI.

B : Aspect histologique à faible et plus fort grossissement d'un polype hyperplasique : hyperplasie fovéolaire avec cryptes irrégulières et parfois dilatatées, epithelium hypermucosécrétant et chorion abondant oedémateux.

Description histologique

Les polypes hyperplasiques sont des lésions inflammatoires résultant d'une réparation de la muqueuse à un processus d'agression chronique. Le diagnostic histologique repose sur les critères suivants : une hyperplasie fovéolaire avec des cryptes irrégulières, longues, profondes, et hyper sécrétantes, des dilatations kystiques, le chorion est inflammatoire et abondant, parfois sont décrites des protrusions de cellules musculaires lisses en disposition radiaire évoquant notamment des phénomènes de protrusion de la structure tissulaire, possiblement secondaire à des contraintes de traction. De la métaplasie intestinale est présente dans 4 à 16 % et plus rarement des zones de dysplasie voire des sites de transformation en adénocarcinome à distance de la lésion hyperplasique.

Évolution et facteurs de risques

Toutes les pathologies induisant des lésions inflammatoires chroniques de la muqueuse gastrique sont pourvoyeuses de polypes hyperplasiques. On retiendra notamment : les gastrites atrophiques, auto immunes, la cirrhose avec notamment la présence d'ectasies vasculaires antrales (EVA) et l'hypertension portale, le portage chronique d'Hp, un antécédent de résection chirurgicale gastrique, la Maladie de Ménétrier, une métaplasie intestinale, une gastropathie chimique ou réactionnelle.

Le risque de transformation néoplasique est réel mais avec une fréquence variable d'une étude à l'autre. Des données de 2009 d'une population asiatique incluant 269 polypes hyperplasiques (12), estime ce risque à 5,2 % (3,5 % pour la transformation en adénocarcinome et de 1,7 % pour la dysplasie). Une taille supérieure à 1 cm était significativement liée à la transformation néoplasique. Le taux de transformation néoplasique était de 1,9 % (dont 0,3 % de cancer) sur une analyse rétrospective israélienne publiée en 2021 de 591 polypes hyperplasiques réséquées avec une taille moyenne de 2 cm (13).

Les données histologiques disponibles d'une étude française également récente rétrospective de Forté *et al.* (14) portant sur 144 polypes hyperplasiques réséqués retrouvaient 15 lésions avec des signes de transformation soit 10,4 % des polypes réséqués. Il s'agissait essentiellement de lésions de dysplasie de bas grade (12 sur 15 polypes réséqués), 2 présentaient des lésions de dysplasie de haut grade et un seul un adénocarcinome. La taille est un caractère déterminant puisque ces 3 derniers polypes mesuraient tous plus de 5 cm. Les facteurs de risque de transformation identifiés étaient : l'âge inférieur à 65 ans, l'absence de prise d'IPP, la présence de métaplasie intestinale, et une taille supérieure à 25 mm : seuls ces 2 derniers critères étaient retrouvés en analyse multi variée.

Ce risque de transformation tumorale dans ce contexte est également lié au risque évolutif de la muqueuse adjacente pathologique, qui nécessite une surveillance endoscopique adéquate régulière avec des biopsies multiples.

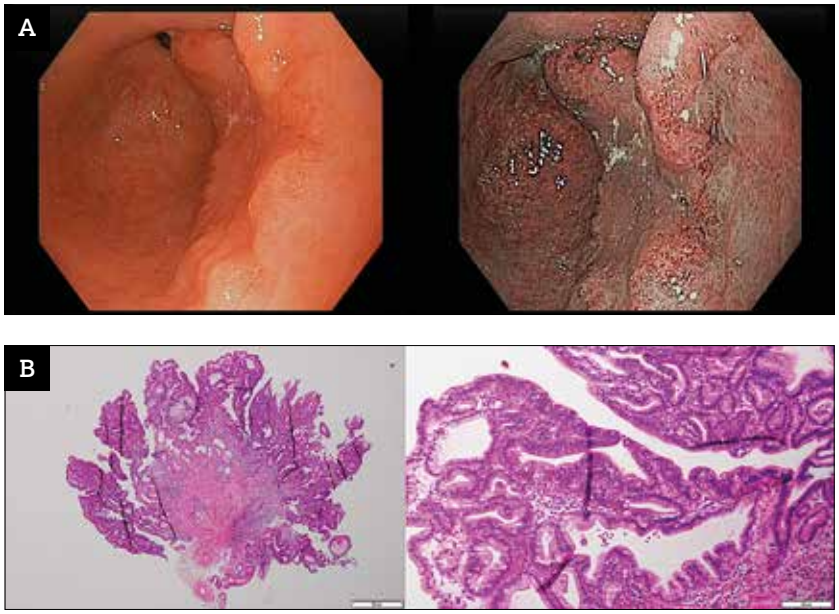
La disparition spontanée des polypes hyperplasiques après éradication d'*Helicobacter pylori* est possible mais non systématique, et plus fréquente pour les lésions de taille centimétrique ou *infra* centimétrique (15).

Risque de récidive des polypes hyperplasiques

Les données de la littérature sont minces pour répondre à cette question. Dans l'étude de Forté, 108 lésions hyperplasiques réséquées ont bénéficié d'un contrôle ; 74 d'entre elles ont récidivé chez 55 patients, soit 51 %. Le risque de récidive semble augmenter avec le nombre de résections réalisées. Les facteurs de risque de récidive dans cette étude récente étaient : l'âge inférieur à 65 ans, une cirrhose, la localisation antrale du polype, ces deux derniers critères étant retrouvés aussi bien en analyse univariée qu'en multi variée.

Enfin, il semble exister une entité spécifique de polypes hyperplasiques dans le cadre de l'hypertension portale avec cirrhose décrite notamment par Lemmers *et al.* (16,17,18,19). Le terme proposé est polype hyperplasique d'hypertension portale avec comme spécificité anatomopathologique une majoration nette des structures vasculaires artériolaires dans la *lamina propria*. De localisation quasi exclusivement antrale, leur prévalence serait de 1 à 8 % en cas d'hypertension portale, avec une diminution ou disparition spontanée possible après éradication d'Hp et la résolution de l'hypertension portale (TIPS ou bêtabloquant), notamment après transplantation hépatique. Ils présentent une forte tendance à la récidive de 40 à 79 %. Leur résection doit être donc clairement discutée en

Photos 3



A : Aspect endoscopique d'un large adénome en dysplasie de haut grade face postérieure de l'antre Paris 0-IIa en lumière blanche et NBI.

B : Aspect histologique d'un adénome à faible et fort grossissement : architecture tubulo-villeuse, dysplasie focalement de haut grade.

fonction du pronostic de la maladie hépatique sous-jacente, du fait d'un vraisemblable moindre risque de transformation néoplasique et des risques encourus par un geste invasif avec une hémostase pathologique.

Prise en charge pratique.

Ces éléments impliquent un examen endoscopique minutieux des polypes hyperplasiques et de la muqueuse gastrique adjacente à la recherche d'une pathologie facilitatrice. Les polypes doivent être prélevés pour authentifier leur nature et rechercher une dysplasie. Certaines gastropathies sont à risque de transformation néoplasique comme la gastrite atrophique avec métaplasie intestinale et induisent une surveillance adaptée avec un échantillonnage représentatif par des biopsies (20).

Compte tenu du faible risque de dégénérescence des polypes hyperplasiques infra centimétriques, leur résection n'est pas recommandée, en cas de doute macroscopique des biopsies seront réalisées.

La présence d'Hp est recherchée et traitée. En cas de persistance d'un polype hyperplasique *supra* centimétrique à 3 mois de l'éradication, sa résection se discute. En effet doivent être considérés alors la présence d'HTP et le risque de récidive. Dans certains cas (taille centimétrique et cirrhose sévère) et en l'absence de symptômes une surveillance semble légitime

Les polypes de plus de 20 mm devront être réséqués en prenant en compte le risque important de récidive, notamment chez les patients cirrhotiques, qui nécessiteront une surveillance régulière (14,21,22). Après la résection un contrôle à 3 mois, 6 mois et un an est nécessaire avec la poursuite de la surveillance de la muqueuse gastrique à proximité et à distance.

Les hamartomes

Un hamartome est défini par une excroissance de tissu normal dans sa localisation habituelle native. Les hamartomes gastriques sont des polypes impossibles à distinguer des polypes hyperplasiques (22). Ces polypes peuvent atteindre une taille significative et créer, même dans l'estomac, des occlusions (23). Dans les formes sporadiques ils sont souvent uniques au contraire des polyposes où ils sont multiples et de taille différentes. Leur transformation est extrêmement rare, relatée dans quelques cas publiés (24).

La présence de multiples polypes de type hamartome doit donc faire rechercher une maladie génétique : la polypose juvénile, le syndrome de Peutz Jeghers, le syndrome de tumeur hamartomateuse ou maladie de Cowden (PTEN).

Il existe quelques caractéristiques anatomopathologiques qui permettent d'orienter le diagnostic vers ces différentes maladies :

- un polype de Peutz-Jeghers présente des cordons de musculaire muqueuse arborisés. Il est vrai que dans l'estomac l'aspect typique peut manquer et il est alors difficile de les distinguer de polypes hyperplasiques. Dans cette maladie le risque cumulé de cancer gastrique est de 29 %.
- dans un polype juvénile, la surface est ulcérée, le stroma est abondant, œdémateux et inflammatoire. Il est possible de faire une immunohistochimie avec l'anticorps anti-SMAD4 qui n'est pas exprimé dans environ 50 % des polypes juvéniles en lien avec une mutation germinale de SMAD4 ;
- dans la maladie de Cowden, l'aspect est très polymorphe et non spécifique, ressemblant à un polype hyperplasique dans l'estomac.

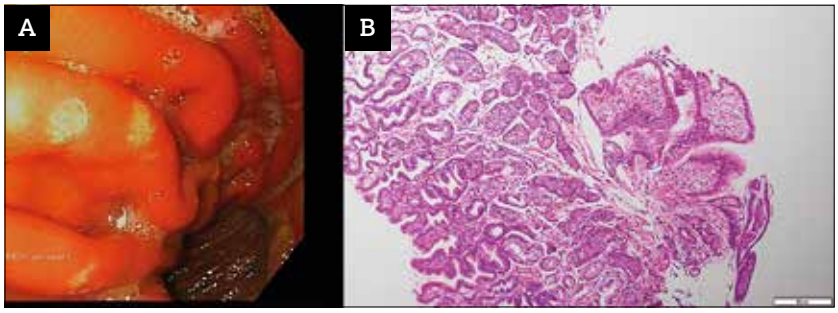
Il est donc nécessaire de les identifier par des biopsies, de réséquer les plus larges (*supra* centimétriques), de connaitre ces maladies génétiques et leur phénotype pour dépister les maladies associées et proposer au patient une prise en charge cohérente, une surveillance adaptée et un dépistage des apparentés.

Les adénomes

Les adénomes gastriques sont des lésions pré cancéreuses au même titre que les adénomes coliques. Leur taille varie de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Ils se développent majoritairement dans l'antre et dans 3 principales circonstances : au sein d'une gastrite atrophique (surtout gastrite auto immune, métaplasie intestinale) ou dans le cadre de maladie génétique syndromique (*cf*. tableau) (6). Leur prévalence est variable en fonction des régions du globe (de 3 à 25 %), clairement plus importante en Asie qu'en Europe (1) ou Amérique du Nord.

Les adénomes gastriques suivent la même séquence de transformation de la dysplasie de bas à haut grade et jusqu'au cancer. Les caractéristiques histologiques permettent de distin-

Photos 4



A : Xanthelasma : aspect endoscopique sous la forme d'un patch ocre de la muqueuse fundique sur une gastrectomie partielle.
B : Aspect histologique : amas de macrophages spumeux dans le chorion.

guer les adénomes provenant d'une métaplasie intestinale des adénomes développés aux dépens des glandes de type gastrique pylorique.

Leur aspect endoscopique est similaire aux adénomes coliques avec une morphologie devant être appréciée selon la classification de Paris (*cf.* photos 4). L'examen endoscopique en lumière blanche et en chromo-endoscopie virtuelle (NBI ou LCI) est recommandé (20). Il s'attache à rechercher des zones de dysplasie (dyschromie, architecture glandulaire irrégulière, zone pseudo nodulaire) et surtout des arguments pour un cancer (disparition de la trame vasculaire, zone ulcérée). Les biopsies risquent de sous-estimer le degré de dysplasie, les zones les plus suspectes peuvent êtres biopsiées avec parcimonie en raison de la nécessité absolue ensuite de recourir à une résection endoscopique. En cas de doute, et en l'absence de critères d'infiltration profonde, il est préférable d'adresser le patient en centre expert pour la résection. Cette résection doit être préférentiellement monobloc, peut être réalisée par mucosectomie si la lésion est inférieure à 2 cm, en privilégiant une résection par dissection pour les lésions de plus de 2 cm.

Le développement des résections endoscopiques et des conservations gastriques engendre *de facto* la nécessité d'une surveillance en raison du risque de cancer métachrone, ce risque est moindre en Europe que dans la population asiatique.

Parallèlement à la résection, la recherche et l'éradication d'Hp sont nécessaires pour éviter l'apparition de cancers métachrones (26). La littérature est riche d'études asiatiques, l'une d'entre elles montrant que le risque d'apparition de cancer après la résection d'un adénome gastrique en dysplasie de bas grade n'est pas significativement différent de celui décrit après la résection d'un adénome de haut grade ou d'un cancer précoce (27). La surveillance endoscopique gastrique après résection d'une lésion dysplasique sera annuelle après un premier contrôle entre 3 et 6 mois.

Les polypes non épithéliaux

Les xanthelasma

Ce sont des lésions rares de l'estomac. Leur prévalence est estimée entre 0,3 et 7 % en fonction des études et des populations (28). Décrits préférentiellement dans l'antre, ils sont asymptomatiques. Leur aspect macroscopique correspond à des lésions blanchâtres ou ocres planes ou avec un léger relief, arrondies, de quelques millimètres à une dimension centimétrique.

Sur le plan anatomopathologique les critères diagnostiques sont : de larges cellules spumeuses contenant une combinaison de lipides tels que du cholestérol et des lipoprotéines de bas poids moléculaire. La plupart de ces larges cellules sont des histiocytes (29).

Comme les polypes hyperplasiques, les xanthelasma se développent sur une muqueuse gastrique sous-jacente inflammatoire et ou pré-néoplasique telle qu'une gastrite chronique avec métaplasie intestinale, une gastrite atrophique, des ulcères ou des altérations muqueuses induites par un reflux biliaire secondaire à une gastrectomie partielle. Ils peuvent être associés à la présence d'Hp et persistent après son éradication.

Dans la large étude japonaise (28) incluant 1 823 patients avec 107 xanthelasma (prévalence de 5,9 %) les facteurs significativement liés à la présence des xanthelasma étaient l'âge supérieur à 65 ans, le genre masculin, la présence d'une atrophie gastrique et un diabète. Dans le suivi de cette population asiatique, 29 personnes ont présenté un cancer gastrique superficiel (1,6 %) dont 15 des 107 patients de la sous population des xanthelasma, soit 14 %. L'analyse identifiait la présence de xanthelasma comme élément prédictif de l'apparition d'un cancer même dans le sous-groupe à haut risque associant atrophie gastrique et diabète.

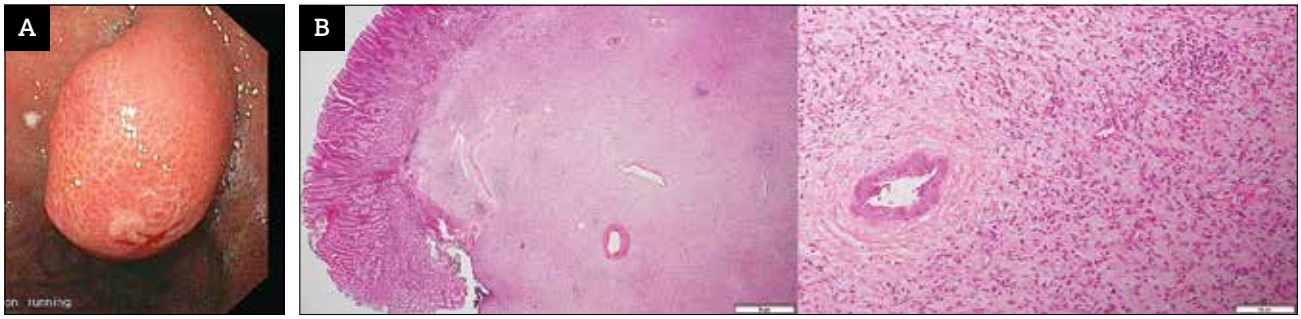
Les Polypes fibroïdes

Les polypes fibroïdes (ou fibro-inflammatoires, ou tumeurs de Vanek) sont des lésions rares du tractus digestifs (1 %). Ils se développent sur le versant sous muqueux et sont donc recouverts d'une muqueuse gastrique normale (*cf.* photos 5). Ils peuvent également prendre un aspect pseudo tumoral ulcéré (30). La localisation la plus courante est antrale. Leur identification est difficile en endoscopie en raison de leur aspect de lésion sous muqueuse. Les biopsies en surface sont souvent non contributives, ne notant qu'une muqueuse gastrique inflammatoire. La résection est souvent nécessaire en raison des difficultés diagnostiques ou en cas de symptômes de type hémorragie ou occlusion sur des lésions de grande taille obstruant le pylore. L'analyse histologique correspond à une lésion siégeant dans la sous-muqueuse avec présence de cellules fusiformes sans atypie au sein d'un stroma myxoïde renfermant un infiltrat inflammatoire riche en polynucléaires éosinophiles.

Certaines mutations du gène PDGFRA (retrouvé dans les GIST) sont sur exprimées dans les polypes fibro-inflammatoires (31), avec un potentiel pathogénique vraisemblable. Sur le plan immuno histochimique ils n'expriment pas le KIT mais le CD34.

Ces polypes se développent préférentiellement sur une muqueuse atrophique ou inflammatoire, nécessitant donc la recherche d'Hp.

Photos 5



A : Aspect endoscopique d'un polype fibroide inflammatoire dans l'antre en lumière blanche.

B : Faible et fort grossissement d'un polype fibroide : la lésion siège dans la sous-muqueuse avec présence de cellules fusiformes sans atypie au sein d'un stroma myxoïde renfermant un infiltrat inflammatoire riche en polynucléaires éosinophiles.

Les autres polypes non épithéliaux

Les tumeurs stromales (GIST)

Les GIST gastriques peuvent s'identifier sous la forme de polype car bombant parfois dans la lumière gastrique. Les GIST gastriques de grande taille, peuvent être révélées par des douleurs ou des épisodes d'hémorragie ou encore fortuitement. Entité à part entière, leur diagnostic et prise en charge spécifique ne sont pas différents des autres sièges de développement dans le tractus digestif, et bien décrits dans le TNCD.

Les pancréas ectopiques

Ces lésions d'allure sous muqueuse sont souvent infra-centimétriques, développées dans l'antre, recouvertes d'une muqueuse normale avec une zone ombiliquée au centre. Très souvent unique, le diagnostic de certitude repose sur des biopsies qui permettent d'authentifier en histologie la présence de tissu pancréatique normal. Ils sont très souvent asymptomatiques mais peuvent être la cause, pour des lésions volumineuses, d'hémorragies digestives hautes.

Les polypes gastriques sont des lésions fréquemment rencontrées durant les endoscopies digestives hautes et ne doivent pas être sous-estimés. Ils doivent être en effet considérés principalement en raison de leur risque néoplasique pour les adénomes et les larges polypes hyperplasiques, mais aussi par l'orientation de maladies génétiques associées dans le cadre des polyposes. Certains comme les polypes hyperplasiques, les xanthélasma et les adénomes nous signifient également clairement une gastropathie sous-jacente qu'il est nécessaire d'authentifier et de surveiller.

Références

1. Argüello Viúdez L, Córdova H, Uchima H, Sánchez-Montes C, Ginès À, Araujo I, *et al.* Gastric polyps: Retrospective analysis of 41,253 upper endoscopies. Gastroenterol Hepatol. oct 2017;40(8):507-14.
2. Sonnenberg A, Genta RM. Prevalence of benign gastric polyps in a large pathology database. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. févr 2015;47(2):164-9.
3. Goddard AF, Badreldin R, Pritchard DM, Walker MM, Warren B, British Society of Gastroenterology. The management of gastric polyps. Gut. sept 2010;59(9):1270-6.
4. Martin FC, Chenevix-Trench G, Yeomans ND. Systematic review with meta-analysis: fundic gland polyps and proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther. nov 2016;44(9):915-25.
5. Notsu T, Adachi K, Mishiro T, Ishimura N, Ishihara S. Fundic gland polyp prevalence according to Helicobacter pylori infection status. J Gastroenterol Hepatol. juill 2020;35(7):1158-62.
6. Kővári B, Kim BH, Lauwers GY. The pathology of gastric and duodenal polyps: current concepts. Histopathology. janv 2021;78(1):106-24.
7. Anderson A, Plummer R, Abraham JM. A Unique Cause of Gastric Polyposis. Gastroenterology. nov 2019;157(5):1201-2.
8. Repak R, Kohoutova D, Podhola M, Rejchrt S, Minarik M, Benesova L, *et al.* The first European family with gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach: case report and review of the literature. Gastrointest Endosc. oct 2016;84(4):718-25.
9. Worthley DL, Phillips KD, Wayte N, Schrader KA, Healey S, Kaurah P, *et al.* Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. Gut. mai 2012;61(5):774-9.
10. de Boer WB, Ee H, Kumarasinghe MP. Neoplastic Lesions of Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis Syndrome (GAPPS) Are Gastric Phenotype. Am J Surg Pathol. janv 2018;42(1):1-8.
11. Lloyd IE, Kohlmann WK, Gligorich K, Hall A, Lyon E, Downs-Kelly E, *et al.* A Clinicopathologic Evaluation of Incidental Fundic Gland Polyps With Dysplasia: Implications for Clinical Management. Am J Gastroenterol. juill 2017;112(7):1094-102.
12. Han A-R, Sung CO, Kim KM, Park C-K, Min B-H, Lee JH, *et al.* The clinicopathological features of gastric hyperplastic polyps with neoplastic transformations: a suggestion of indication for endoscopic polypectomy. Gut Liver. déc 2009;3(4):271-5.
13. Bar N, Kinaani F, Sperber AD, Amir-Barak H, Dekel R. Low Risk of Neoplasia and Intraprocedural Adverse Events in Gastric Hyperplastic Polypectomy. J Clin Gastroenterol. 1 déc 2021;55(10):851-5.
14. Forté E, Petit B, Walter T, Lépilliez V, Vanbiervliet G, Rostain F, *et al.* Risk of neoplastic change in large gastric hyperplastic polyps and recurrence after endoscopic resection. Endoscopy. juin 2020;52(6):444-53.
15. Ji F, Wang Z-W, Ning J-W, Wang Q-Y, Chen J-Y, Li Y-M. Effect of drug treatment on hyperplastic gastric polyps infected with Helicobacter pylori: a randomized, controlled trial. World J Gastroenterol. 21 mars 2006;12(11):1770-3.
16. Lemmers A, Evrard S, Demetter P, Verset G, Gossum AV, Adler M, *et al.* Gastrointestinal polypoid lesions: a poorly known endoscopic feature of portal hypertension. United Eur Gastroenterol J. juin 2014;2(3):189-96.
17. Héroin L, Saviano A, Fenouil T, Sosa-Valencia L, Baumert TF, Habersetzer F, *et al.* Differences between sporadic hyperplastic gastric polyps and portal hypertensive gastric polyps: a review. Eur J Gastroenterol Hepatol. 20 oct 2021;
18. Lam MCW, Tha S, Owen D, Haque M, Chatur N, Gray JR, *et al.* Gastric polyps in patients with portal hypertension. Eur J Gastroenterol Hepatol. nov 2011;23(12):1245-9.

19. Kara D, Hüsing-Kabar A, Schmidt H, Grünewald I, Chandhok G, Maschmeier M, *et al.* Portal Hypertensive Polyposis in Advanced Liver Cirrhosis: The Unknown Entity? Can J Gastroenterol Hepatol. 2018;2018:2182784.

20. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): ESGE, EHMSG, ESP, and SPED guideline update 2019 – European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: https://www.esge.com/management-of-epithelial-precancerous-conditions-and-lesions-in-the-stomach-maps-ii-esge-esp-sped-guideline-update-2019/

21. Shaib YH, Rugge M, Graham DY, Genta RM. Management of gastric polyps: an endoscopy-based approach. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. nov 2013;11(11):1374-84.

22. Vos S, van der Post RS, Brosens LAA. Gastric Epithelial Polyps: When to Ponder, When to Panic. Surg Pathol Clin. sept 2020;13(3):431-52.

23. Akbari K, Sgromo B. Intussusception in the Peutz-Jeghers Syndrome. N Engl J Med. 19 août 2021;385(8):744.

24. Chen Y-Y, Chen T-W, Chen Y-F. Asymptomatic multiple gastric and duodenal tumors. Sporadic gastric hamartomatous polyps with gastroduodenal intussusception and adenocarcinoma transformation. Gastroenterology. sept 2013;145(3):e7-8.

25. Lawless ME, Toweill DL, Jewell KD, Jain D, Lamps L, Krasinskas AM, *et al.* Massive Gastric Juvenile Polyposis: A Clinicopathologic Study Using SMAD4 Immunohistochemistry. Am J Clin Pathol. 1 avr 2017;147(4):390.

26. Choi IJ, Kook M-C, Kim Y-I, Cho S-J, Lee JY, Kim CG, *et al.* Helicobacter pylori Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. N Engl J Med. 22 mars 2018;378(12):1085-95.

27. Yoon SB, Park JM, Lim C-H, Kim JS, Cho YK, Lee B-I, *et al.* Incidence of gastric cancer after endoscopic resection of gastric adenoma. Gastrointest Endosc. juin 2016;83(6):1176-83.

28. Sekikawa A, Fukui H, Sada R, Fukuhara M, Marui S, Tanke G, *et al.* Gastric atrophy and xanthelasma are markers for predicting the development of early gastric cancer. J Gastroenterol. janv 2016;51(1):35-42.

29. Moumin FA, Mohamed AA, Osman AA, Cai J. Gastric Xanthoma Associated with Gastric Cancer Development: An Updated Review. Can J Gastroenterol Hepatol. 2020;2020:3578927.

30. Nagao S, Tsuji Y, Sakaguchi Y, Ushiku T, Koike K. Inflammatory fibroid polyp mimicking an early gastric cancer. Gastrointest Endosc. juill 2020;92(1):217-8.

31. Schildhaus H-U, Cavlar T, Binot E, Büttner R, Wardelmann E, Merkelbach-Bruse S. Inflammatory fibroid polyps harbour mutations in the platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) gene. J Pathol. oct 2008;216(2):176-82.

5.

Les cinq points forts

- Les polypes glandulokystiques sporadiques ne nécessitent en général ni résection, ni surveillance.
- Les polypes hyperplasiques, les adénomes, et les xanthelasma sont associés à l'infection par *Helicobacter pylori* et nécessitent de rechercher les lésions associées à la bactérie (gastrite, atrophie glandulaire, métaplasie, dysplasie).
- En cas d'infection par *Helicobacter pylori*, l'éradication de la bactérie peut faire disparaitre les polypes hyperplasiques et diminuerait le risque de cancer.
- Le risque de transformation maligne des polypes hyperplasiques varie de 2 à 10 %. Chez le sujet non cirrhotique, leur résection est recommandée en cas de taille supérieure à 20 mm, de saignements ou d'obstruction pylorique.
- Les hamartomes, tumeurs essentiellement associées à des maladies génétiques, doivent être réséqués dès lors que leur taille est supra-centimétrique.

La pullulation microbienne intestinale (SIBO) : mythe ou réalité ?

François MION

Pavillon L - Exploration Fonctionnelle Digestive - Hôpital E. Herriot - 69437 LYON cedex 03

Francois.mion@chu-lyon.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître l'épidémiologie du SIBO
- Connaître les facteurs de risques et les symptomes évocateurs
- Connaître les modalités du diagnostic
- Connaître les modalités du traitement et de la surveillance

LIEN D'INTÉRÊTS

Aucun lien en rapport avec cet article

MOTS-CLÉS

Microbiote ; ballonnement ; diarrhée chronique

ABRÉVIATIONS

SIBO: Small Intestine Bacterial Overgrowth
MICI: maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
RGO: reflux gastro-oesophagien
IPP: inhibiteur de la pompe à protons
POIC: pseudo-obstruction intestinale chronique
FODMAP: Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols
ppm: partie par million

Introduction

Le terme pullulation microbienne intestinale (*small (bowel) intestinal bacterial overgrowth*, SIBO) est apparu dans la littérature anglo-saxonne à la fin des années 1970 (1).

Dès le début des années 1960, Dawson & Isselbacher suggéraient que la stéatorrhée présente chez des patients après chirurgie digestive avec création d'une anse borgne était due à une prolifération bactérienne capable d'hydrolyser les sels biliaires et d'entraîner une malabsorption des graisses (2).

La mise en culture de liquide d'aspiration du jéjunum proximal avait permis de mettre en évidence une prolifération de bactéries anaérobies gram-négatif (essentiellement des Bacteroïdes), similaire en composition au microbiote fécal et capable d'hydrolyser les sels biliaires, chez des patients avec fistules jéjuno-coliques, diverticules duodéno-jéjunaux, après gastrectomie partielle ou résections intestinales avec anse borgne (3).

La pratique de l'intubation du jéjunum proximal avec mise en culture des aspirats permit d'établir le seuil de 10^5 bactéries/mL pour le diagnostic de SIBO (4). La diffusion de cet examen a été cependant limitée par son caractère invasif, les difficultés de la culture bactérienne et les contaminations.

La littérature sur le SIBO devint beaucoup plus abondante avec le développement des tests respiratoires aux hydrates de carbone avec mesure de l'hydrogène dans les gaz expirés. Levitt indiquait que la présence d'hydrogène dans les gaz expirés était exclusivement liée à la fermentation bactérienne des hydrates de carbone, et les tests se sont ensuite progressivement développés dans les années 1970 et suivantes (5). Leur simplicité de réalisation, leur caractère non invasif a grandement facilité leur diffusion, mais l'interprétation des résultats reste sujette à caution, du fait du caractère indirect et des biais possibles de ces tests.

De façon assez surprenante, alors que les travaux modernes se multiplient sur le microbiote, aux moyens d'outils de biologie moléculaire et statistiques de plus en plus pointus, l'intérêt sur l'utilisation des tests respiratoires et le diagnostic de SIBO n'a jamais été aussi élevé qu'à l'heure actuelle, avec 2 recommandations récentes américaines sur le SIBO (6,7), et des recommandations américaines et européennes sur la pratiques des tests respiratoires à l'hydrogène (et au méthane) (8,9).

La recherche du terme SIBO sur Google montre un engouement très important ces dernières années de la presse féminine et santé grand public pour le SIBO (ainsi que la candidose digestive), et les naturopathes et autres thérapeutes « complémentaires » se sont emparés de la prise en charge du SIBO, avec des explorations plus ou moins ésotériques, des formations et des traitements « naturels » comprenant régimes divers et variés et compléments alimentaires. La validité de ces concepts reste bien fragile (10).

D'un point de vue scientifique, le futur de la prise en charge des troubles fonctionnels intestinaux appartient plutôt à une approche intégrée associant l'analyse des symptômes cliniques, l'étude des perturbations de la physiologie digestive, l'analyse

Table 1 : Situations cliniques pouvant être associées à une pullulation microbienne intestinale (SIBO)

Perturbations anatomiques	Tumeur du grêle, diverticulose du grêle Volvulus Post-chirurgicales (bypass, anses borgnes)
Troubles de la motricité digestive	POIC, gastroparésie, neuropathie diabétique, hypothyroïdie Sclérodermie Traitement opiacé au long cours
Maldigestion/malabsorption	Insuffisance pancréatique Insuffisance hépatique (sels biliaires) Maladie cœliaque et autres atrophies muqueuses Achlorhydrie (gastrectomie, gastrite atrophique, IPP) mucoviscidose
Déficit immunitaire	HIV Déficit immunitaire commun variable Déficit en IgA Grand âge
Autres situations	Syndrome de l'intestin irritable, cystite interstitielle, RGO Fatigue chronique, fibromyalgie, obésité morbide Parkinson

détaillée du microbiote intestinal mais également du métabolome bactérien et des interactions avec la génétique de l'hôte, de l'analyse des interactions avec l'alimentation et les polluants (exposome) (11).

Pathologies associées au SIBO : approche physiopathologique

Toutes les anomalies anatomiques (spontanées ou post-chirurgicales) de l'intestin grêle peuvent favoriser une prolifération bactérienne intestinale : diverticules du duodénum ou de l'intestin grêle, sténoses (maladie de Crohn, entérite radique), fistules gastro-coliques ou jéjuno-coliques, résection iléo-cæcale, gastrectomie partielle ou totale, bypass gastrique, anastomoses termino- ou latéro-latérales... (table 1).

L'achlorhydrie de la gastrite atrophique ou après gastrectomie, ou l'inhibition prolongée de la sécrétion acide gastrique par les IPP peuvent également favoriser la prolifération bactérienne intestinale.

Les troubles de la motricité intestinale (neuropathie diabétique, sclérodermie, amylose digestive, pseudo-obstruction intestinale chronique, gastroparésie, hypothyroïdie, acromégalie, traitement opiacé au long cours) peuvent aussi être retenus comme facteurs favorisant le SIBO, notamment en cas d'altération ou de disparition des phases III du complexe moteur migrant, contractions régulières et propagées caractéristiques de la motricité intestinale à jeun, et qui permettent le « nettoyage » régulier de l'intestin (12,13).

Un déficit immunitaire constitutionnel (déficit immunitaire commun variable par exemple) ou acquis (dénutrition sévère, SIDA) peut également favoriser ce phénomène. Certaines pathologies peuvent être associées à un SIBO, en lien avec plusieurs mécanismes : pancréatite chronique, maladie cœliaque, obésité, cirrhose, MICI, sprue tropicale, entérite radique, mucoviscidose, grand âge (6,14,15).

Enfin, la relation entre le SIBO et certaines pathologies reste très incertaine, et pourtant c'est probablement dans ce groupe de pathologies que la recherche du SIBO est le plus souvent effectuée : syndrome de l'intestin irritable (SII) et autres troubles fonctionnels intestinaux (douleur, ballonnement), RGO, cystite interstitielle, fatigue chronique et fibromyalgie, obésité morbide, maladie de Parkinson... (6,7,16).

Symptômes évocateurs

Initialement, la recherche de pullulation microbienne était considérée dans les situations de malabsorption avec perte pondérale, diarrhée ou stéatorrhée, lésions muqueuses intestinales en l'absence d'autres pathologies avérées du tube digestif. Il s'agit de manifestations extrêmes du SIBO, retrouvées, par exemple, dans les formes sévères de sclérodermie ou en cas d'anse borgne post-chirurgicale.

Les autres symptômes digestifs compatibles avec un SIBO sont nombreux, non spécifiques, en lien avec une potentielle fermentation d'aliments dans l'intestin grêle : nausées, ballonnement, distension abdominale, flatulences, douleurs ou crampes abdominales, diarrhée voire constipation ou transit irrégulier.

D'autres symptômes tels que fatigue, défaut de concentration, troubles du sommeil pourraient également être associés.

Comme on peut le voir, ces symptômes sont similaires à ceux de très nombreuses pathologies digestives, fonctionnelles (SII, dyspepsie...) ou organiques (insuffisance pancréatique exocrine, MICI...).

Enfin, nous verrons plus loin que le concept s'est étendu, avec le développement des tests respiratoires, aux patients présentant une constipation avec ballonnement et flatulences. Le diagnostic putatif de pullulation d'agents méthano-producteurs (bactéries et surtout archées) est basé sur la présence d'une augmentation de la teneur en méthane dans les gaz expirés.

Situations cliniques indiquées pour la recherche d'un SIBO

Le Collège Américain de Gastro-entérologie (ACG) a récemment publié des recommandations concernant le SIBO (6). Les situations cliniques pour lesquelles la recherche de SIBO peut être envisagée sont les suivantes : suspicion de troubles moteurs intestinaux (sclérodermie, POIC...), en cas de ballonnement, douleurs abdominales et/ou diarrhée chez des patients aux antécédents de chirurgie digestive (chirurgie bariatrique par exemple), et également dans le contexte du SII. Dans tous les cas, il s'agit de recommandations conditionnelles avec un niveau d'évidence faible.

L'utilisation de tests respiratoires (avec mesure du méthane expiré) est également recommandée chez les patients avec constipation. Enfin, l'ACG s'est prononcée contre la recherche de SIBO chez les patients asymptomatiques sous IPP au long cours.

Méthodes diagnostiques

Comme on l'a vu, le gold standard pour le diagnostic de SIBO est l'aspiration de fluide intestinal (duodéno-jéjunal) et sa mise en culture. Le seuil de positivité du test se situe à 10^5 unités formant des colonies (UCF)/mL, avec une zone intermédiaire (ou grise) entre 10^3 et 10^5 UCF/mL (9). La technique est relativement simple, mais il n'y a pas vraiment de standardisation de la procédure, qui implique de prendre des mesures pour éviter la contamination du prélèvement (3-5 ml suffisent), le transfert rapide en bactériologie et la mise en culture aérobie et anaérobie.

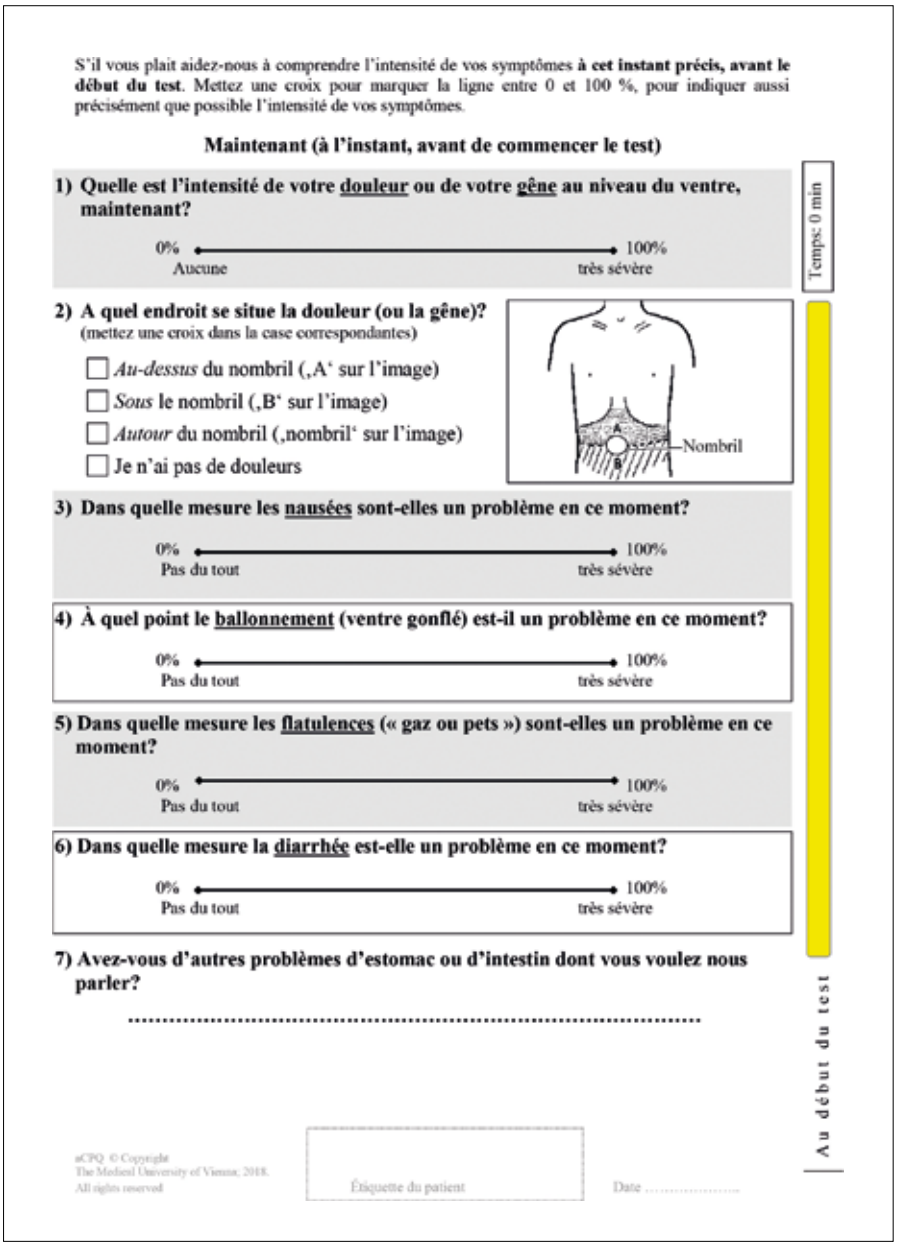
Le séquençage de l'ARN ribosomal 16s a été plus récemment pratiqué sur des prélèvements de liquide duodéno-jéjunal, avec des données potentiellement intéressantes montrant des différences de composition de microbiote entre les sujets présentant des troubles fonctionnels intestinaux et les contrôles (17). Ce travail montrait également l'absence de corrélation entre ces résultats de biologie moléculaire et l'existence d'une prolifération bactérienne intestinale. Ces résultats demandent confirmation, mais il est clair qu'une analyse simple et rapide du microbiote duodéno-jéjunal pourrait avoir des conséquences thérapeutiques décisives dès que lors que l'on sera capable de modifier de façon ciblée le microbiote.

Les tests respiratoires aux hydrates de carbone et avec mesure de l'hydrogène (et du méthane) dans les gaz expirés restent l'outil principal du diagnostic de SIBO.

Ces tests reposent sur le principe que l'hydrogène ou le méthane présents dans les gaz expirés proviennent exclusivement de l'activité métabolique de fermentation du microbiote intestinal, exercée sur les hydrates de carbone apportés par l'alimentation (5).

On administre donc par voir orale une solution d'hydrate de carbone, et on réalise des prélèvements itératifs de gaz expirés, avant et toutes les 15 à 30 minutes après l'ingestion du sucre pendant 2 à 3 heures, pour détecter des variations significatives de l'hydrogène. On considère un test positif dès lors que l'on mesure une augmentation de l'hydrogène supérieure à 20 ppm par rapport aux valeurs basales dans les 2 heures qui suivent l'ingestion du sucre (8,9).

Figure 1 : Version française validée du questionnaire aCPQ (adult CarboPerception Questionnaire), évaluant les symptômes gastro-intestinaux déclenchés par l'ingestion d'hydrates de carbone



S'il vous plait aidez-nous à comprendre l'intensité de vos symptômes **à cet instant précis, avant le début du test**. Mettez une croix pour marquer la ligne entre 0 et 100 %, pour indiquer aussi précisément que possible l'intensité de vos symptômes.

Maintenant (à l'instant, avant de commencer le test)

Temps: 0 min

1) Quelle est l'intensité de votre douleur ou de votre gêne au niveau du ventre, maintenant?

0% Aucune — 100% très sévère

2) A quel endroit se situe la douleur (ou la gêne)?
(mettez une croix dans la case correspondantes)

- ☐ *Au-dessus* du nombril („A" sur l'image)
- ☐ *Sous* le nombril („B" sur l'image)
- ☐ *Autour* du nombril („nombril" sur l'image)
- ☐ Je n'ai pas de douleurs

3) Dans quelle mesure les nausées sont-elles un problème en ce moment?

0% Pas du tout — 100% très sévère

4) À quel point le ballonnement (ventre gonflé) est-il un problème en ce moment?

0% Pas du tout — 100% très sévère

5) Dans quelle mesure les flatulences (« gaz ou pets ») sont-elles un problème en ce moment?

0% Pas du tout — 100% très sévère

6) Dans quelle mesure la diarrhée est-elle un problème en ce moment?

0% Pas du tout — 100% très sévère

7) Avez-vous d'autres problèmes d'estomac ou d'intestin dont vous voulez nous parler?

.....

Au début du test

aCPQ © Copyright
The Medical University of Vienna, 2018.
All rights reserved

Étiquette du patient

Date .....

Les résultats peuvent être faussés par des taux élevés d'hydrogène en situation basale, avant l'ingestion du sucre : il est donc particulièrement important que les patients suivent scrupuleusement un régime pauvre en sucres fermentables la veille du test (pas de fruit ni légume, pas de graine, pas de pomme de terre, pas de produits laitiers frais), et un jeûne de plus de 8 heures est également indispensable.

La prise d'un traitement antibiotique dans les 4 semaines précédant la réalisation d'un test respiratoire à la recherche d'un SIBO doit conduire au report du test à une date ultérieure.

Il est également recommandé d'enregistrer les symptômes digestifs (ou autres) pendant le test mais également dans les heures qui suivent, si possible au moyen d'un questionnaire standardisé (figure 1) (18).

La qualité des prélèvements de gaz expirés doit également être surveillée : la mesure simultanée du dioxyde de carbone permet de s'assurer que le mélange gazeux analysé correspond bien au mélange gazeux alvéolaire. La mesure du méthane est également conseillée : la présence d'une flore méthano-productrice (notamment la présence d'archées, microorganismes unicellulaires procaryotes génétiquement distincts des bactéries) (figure 2) peut être responsable de taux bas d'hydrogène dans les gaz expirés, ces archées utilisant l'hydrogène pour fabriquer du méthane (figure 3). Cependant, l'interprétation des niveaux de méthane dans les gaz expirés ne fait pas consensus : certains auteurs considèrent que toute valeur (y compris à l'état basal, avant ingestion de sucre) supérieure à 10 ppm a une valeur diagnostique positive pour le SIBO (ou plutôt pour l'IMO (*intestinal methanogen overgowth*), comme proposé par le consensus nord-américain), alors que d'autres considèrent qu'il faut une augmentation de + 10 ppm par rapport à la valeur basale pour un résultat positif.

La détection du sulfure d'hydrogène pourrait aussi être intéressante, dans la mesure où l'hydrogène produit peut être consommé pour produire ce gaz par certaines bactéries sulfato-réductrices (figure 3). Cette analyse n'est cependant pas réalisée en routine par les systèmes actuels de chromatographie gazeuse utilisés en clinique (19).

Figure 2 : Arbre phylogénétique distinguant, sur l'analyse de l'ARNr, bactéries, archées et eucaryotes (Wikipédia)

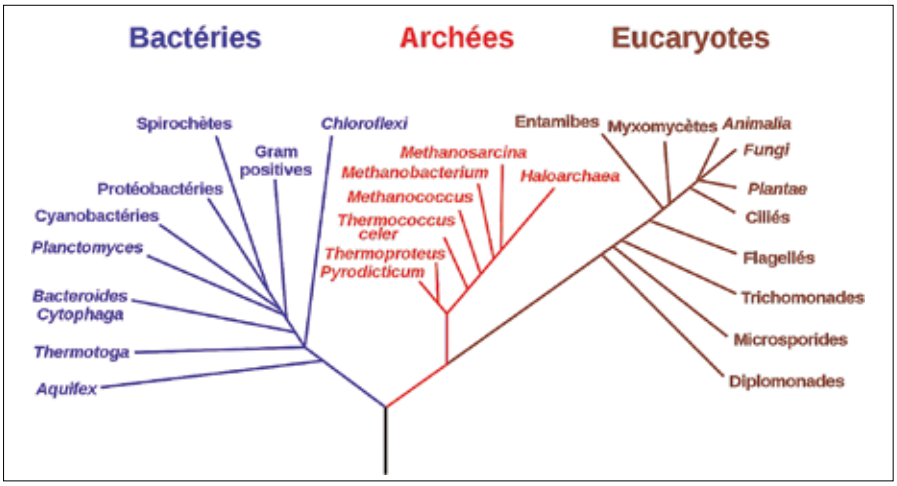
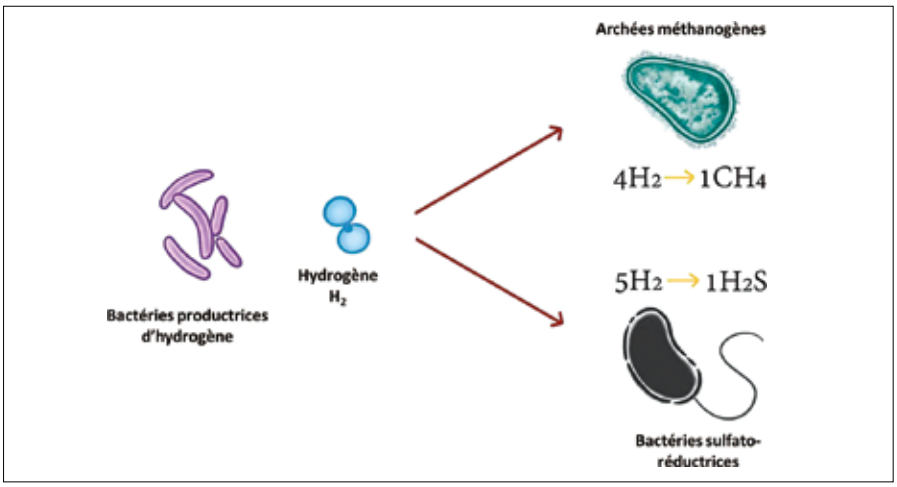


Figure 3 : Fermentation des hydrates de carbone et utilisation de l'hydrogène par le microbiote intestinal (d'après Pimentel *et al*. Référence 6)



Deux tests sont recommandés par les instances européennes et américaines : **les tests respiratoires au glucose et au lactulose**. Chacun a ses avantages et ses limites qu'il faut bien connaître.

Le glucose est un monosaccharide absorbé par le tube digestif humain (transporteurs spécifiques couplés au sodium). En situation physiologique, l'absorption est complète dans le jéjunum, et n'entraîne donc pas d'augmentation significative de l'hydrogène dans les gaz expirés. Si l'on observe une augmentation significative de l'hydrogène présent dans les gaz expirés au cours des 2 heures qui suivent l'ingestion de glucose (50 grammes ou 75 grammes selon les recommandations, dissous dans 250 mg d'eau), c'est que le sucre aura été fermenté avant son absorption par des bactéries présentes en quantité excessive au niveau de l'intestin grêle.

Des faux positifs peuvent être observés en cas de transit intestinal très rapide, par exemple après un bypass gastrique : le glucose n'a alors pas le temps d'être absorbé avant d'arriver dans le côlon, où il sera fermenté par le microbiote colique, avec production d'hydrogène. Il a bien été démontré que les résultats du test au glucose étaient plus souvent positifs chez les patients avec des antécédents de chirurgie bariatrique, mais qu'il était alors difficile de distinguer entre pullulation microbienne intestinale et malabsorption du glucose par court-circuit intestinal (20). Il a également été suggéré que des faux négatifs pour le diagnostic de SIBO étaient possibles, en cas de pullulation microbienne prédominant dans l'intestin grêle distal. Enfin, la tolérance clinique n'est pas toujours parfaite (la dose ingérée de glucose étant identique à celle d'un test de tolérance au

glucose), notamment dans le cadre de la chirurgie bariatrique ou en cas de grêle court. L'administration du glucose est également plus compliquée chez les diabétiques.

Le lactulose est un sucre non absorbé par le tube digestif humain, utilisé à ce titre comme laxatif osmotique dans le traitement de la constipation. L'augmentation de l'hydrogène dans les gaz expirés après ingestion de lactulose (10 grammes mélangé à 250 ml d'eau) peut donc traduire soit une pullulation microbienne intestinale, soit tout simplement l'arrivée du lactulose dans le côlon (temps de transit oro-cæcal). La distinction entre les 2 reste évidemment difficile, des études récentes suggèrent qu'en l'absence d'augmentation significative de l'hydrogène (> 20 ppm) dans les 90 minutes qui suivent l'ingestion du lactulose, le test peut être considéré comme négatif (21).

Globalement, la prévalence du SIBO dans les populations étudiées semble plus élevée lorsque l'on utilise le lactulose plutôt que le glucose comme substrat, ce qui peut indiquer des diagnostics par excès avec ce sucre, du fait de la difficulté de distinguer de façon fiable pullulation microbienne intestinale et transit oro-cæcal accéléré.

D'autres sucres peuvent également être utilisés comme substrat pour ces tests respiratoires : fructose, lactose, saccharose... On utilise classiquement ces tests pour rechercher soit une malabsorption (fructose) soit une maldigestion (lactose, saccharose) de disaccharides qui doivent être hydrolysés avant de pouvoir être absorbés. Il faut bien évidemment être conscient, lorsque l'on demande ces tests, que la présence d'une pullulation microbienne intestinale sera potentiellement à l'origine de faux positifs (le lactose par exemple étant fermenté dans le grêle avant même que son hydrolyse intestinale par la lactase ait pu avoir lieu). À ce titre, l'administration de fructose (25 grammes) a pu être proposée à la place du glucose pour détecter un SIBO chez les patients diabétiques.

Pour l'avenir, on assiste au développement de capsules qui permettraient l'analyse de gaz ou de microbiote intestinal *in situ*, à différents endroits du tube digestif (6).

Des analyses plus fines des composés organiques présents dans les gaz expirés, traduisant entre autres la production des métabolites du microbiote intestinal (signature métabolomique), pourraient également s'avérer intéressantes (22).

Options thérapeutiques

La première considération en présence d'un SIBO avéré est d'identifier la ou les causes potentielles et leur correction possible. Les éventuels désordres nutritionnels associés doivent être corrigés (7).

La prescription d'antibiotiques représente la base du traitement du SIBO. Des traitements empiriques ont pu être proposés chez des patients avec des symptômes évocateurs de SIBO et des situations pathologiques fréquemment associées (POIC, anses borgnes digestives par exemple). Il est clair que ces prescriptions doivent être mesurées à l'aune du développement de la résistance aux antibiotiques, et du risque d'infections opportunistes (candidose, clostridium). Les travaux les plus récents ont porté sur l'étude de la rifaximine, antibiotique faiblement absorbé par le tube digestif, pour le traitement du SIBO (23). L'efficacité clinique est estimée aux alentours de 70 %, mais ce médicament n'est pas disponible en France dans cette indication. De nombreux autres antibiotiques ont été testés avec une efficacité variable : la rechute n'est pas exceptionnelle et le retraitement par le même antibiotique ou un autre est assez fréquemment proposé. Une étude parisienne randomisée contre placebo montrait l'efficacité de la norfloxacine et de l'amoxicilline/ acide clavulanique sur les diarrhées liées au SIBO (24). Les recommandations actuelles reposent cependant essentiellement sur des avis d'experts (6,7,16). Une étude rétrospective récente de l'équipe de Rouen comparait l'efficacité de 3 cures du même antibiotique sur 3 mois (métronidazole ou quinolone) à celle de 3 cures d'antibiotiques successifs (métronidazole puis quinolone), avec un résultat plutôt en faveur des cures d'antibiotiques successifs (25).

Dans les situations où il existe un trouble de la motricité intestinale, les prokinétiques digestifs peuvent être essayés pour traiter une pullulation bactérienne intestinale avec des symptômes invalidants (pyridostigmine, erythromcyine, octréotide), même si les données de la littérature sont extrêmement pauvres (26).

Concernant les alternatives non médicamenteuses, les preuves de leur intérêt pour traiter le SIBO sont faibles, comme indiqué dans une revue systématique récente (27).

Pour diminuer la fermentation bactérienne en présence d'un SIBO et les symptômes cliniques liés à cette fermentation, la réduction de l'apport en sucres fermentables (FODMAPS) représente sans doute la meilleure approche, même si les preuves restent faibles dans ce domaine.

De nombreux régimes sont proposés par les naturopathes pour aider à contrôler le SIBO : l'évidence scientifique derrière ces concepts est malheureusement absente.

La place des probiotiques pour le traitement du SIBO reste sujette à caution : certaines études, menées sur de petits effectifs, sont positives. Une étude plus récente suggérait même que les probiotiques pouvaient être responsables d'un tableau clinique associant ballonnement, flatulences, et « brouillard cérébral ». La présence d'un SIBO était attesté par un test respiratoire au glucose positif, avec une amélioration des symptômes à l'arrêt des probiotiques et une cure d'antibiotiques (28). Cet article a fait l'objet de controverses furieuses entre les experts américains du SIBO !

Enfin, la place de la transplantation de microbiote fécal (TMF) pour le traitement du SIBO reste incertaine : un petit essai randomisé chinois récent suggère l'efficacité de la TMF pour le traitement du SIBO (29), alors que des auteurs américains suggéraient qu'il faudrait faire un dépistage du SIBO chez les donneurs, pour limiter les symptômes digestifs post-greffe fécale (30).

En conclusion, la pullulation microbienne intestinale existe, notamment en cas de stase intestinale en lien avec des troubles moteurs ou des perturbations anatomiques digestives notamment post-chirurgicales. Le diagnostic repose à l'heure actuelle sur les tests respiratoires au glucose ou au lactulose, qui sont malheureusement des tests indirects, avec une sensibilité et spécificité insuffisantes. De nouvelles méthodes diagnostiques aideront sans doute à préciser cette entité.

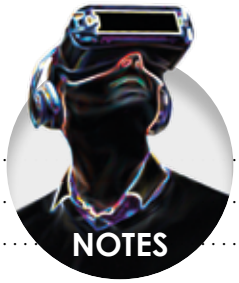
Références

1. Donaldson RM, Jr. Small bowel bacterial overgrowth. Adv Intern Med. 1970;16:191-212.
2. Dawson AM, Isselbacher KJ. Studies on lipid metabolism in the small intestine with observations on the role of bile salts. J Clin Invest. 1960 May;39:730-40.
3. Drasar BS, Shiner M. Studies on the intestinal flora. II. Bacterial flora of the small intestine in patients with gastrointestinal disorders. Gut. 1969 Oct;10(10):812-9.
4. King CE, Toskes PP. Small intestine bacterial overgrowth. Gastroenterology. 1979 May;76(5 Pt 1):1035-55.
5. Levitt MD. Production and excretion of hydrogen gas in man. N Engl J Med. 1969 Jul 17;281(3):122-7.
6. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. Am J Gastroenterol. 2020 Feb;115(2):165-78.
7. Quigley EMM, Murray JA, Pimentel M. AGA Clinical Practice Update on Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Expert Review. Gastroenterology. 2020 Oct;159(4):1526-32.
8. Hammer HF, Fox MR, Keller J, *et al*. European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients: European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Neurogastroenterology and Motility, and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition consensus. United European Gastroenterol J. 2021 Aug 25. PubMed PMID: 34431620.
9. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, *et al*. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. Am J Gastroenterol. 2017 May;112(5):775-84.
10. Ruscio M. Is SIBO A Real Condition? Altern Ther Health Med. 2019 Sep;25(5):30-8.
11. Mars RAT, Frith M, Kashyap PC. Functional Gastrointestinal Disorders and the Microbiome-What Is the Best Strategy for Moving Microbiome-based Therapies for Functional Gastrointestinal Disorders into the Clinic? Gastroenterology. 2021 Jan;160(2):538-55.
12. Antonucci A, Fronzoni L, Cogliandro L, *et al*. Chronic intestinal pseudo-obstruction. World J Gastroenterol. 2008 May 21;14(19):2953-61.
13. Vasant DH, Pironi L, Barbara G, Bozzetti F, *et al*. An international survey on clinicians' perspectives on the diagnosis and management of chronic intestinal pseudo-obstruction and enteric dysmotility. Neurogastroenterol Motil. 2020 Dec;32(12):e13937.
14. Sabate JM, Jouet P, Harnois F, *et al*. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity: a contributor to severe hepatic steatosis. Obes Surg. 2008 Apr;18(4):371-7.
15. Sanjeevi R, Jamwal KD, Dhar Chowdhury S, *et al*. Assessment of small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis patients using jejunal aspirate culture and glucose hydrogen breath test. Scand J Gastroenterol. 2021 May;56(5):588-93.
16. Rao SSC, Bhagatwala J. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Clinical Features and Therapeutic Management. Clin Transl Gastroenterol. 2019 Oct;10(10):e00078.
17. Saffouri GB, Shields-Cutler RR, Chen J, *et al.* Small intestinal microbial dysbiosis underlies symptoms associated with functional gastrointestinal disorders. Nat Commun. 2019 May 1;10(1):2012.
18. Hammer J, Sonyi M, Engesser KM, *et al.* Carbohydrate-induced gastrointestinal symptoms: development and validation of a test-specific symptom questionnaire for an adult population, the adult Carbohydrate Perception Questionnaire. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021 Feb 1;32(2):171-7.
19. Birg A, Hu S, Lin HC. Reevaluating our understanding of lactulose breath tests by incorporating hydrogen sulfide measurements. JGH Open. 2019 Jun;3(3):228-33.
20. Jirapinyo P, Makuvire TT, Dong WY, Chan WW, Thompson CC. Impact of Oral-Cecal Transit Time on the Interpretation of Lactulose Breath Tests After RYGB: a Personalized Approach to the Diagnosis of SIBO. Obes Surg. 2019 Mar;29(3):771-5.
21. Shaker A, Peng B, Soffer E. Pattern of methane levels with lactulose breath testing; can we shorten the test duration? JGH Open. 2021 Jul;5(7):809-12.
22. Baranska A, Mujagic Z, Smolinska A, *et al*. Volatile organic compounds in breath as markers for irritable bowel syndrome: a metabolomic approach. Aliment Pharmacol Ther. 2016 Jul;44(1):45-56.
23. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. Aliment Pharmacol Ther. 2017 Mar;45(5):604-16.
24. Attar A, Flourie B, Rambaud JC, Franchisseur C, Ruszniewski P, Bouhnik Y. Antibiotic efficacy in small intestinal bacterial overgrowth-related chronic diarrhea: a crossover, randomized trial. Gastroenterology. 1999 Oct;117(4):794-7.
25. Richard N, Desprez C, Wuestenberghs F, Leroi AM, Gourcerol G, Melchior C. The effectiveness of rotating versus single course antibiotics for small intestinal bacterial overgrowth. United European Gastroenterol J. 2021 Jul;9(6):645-54.
26. Lyford G, Foxx-Orenstein A. Chronic Intestinal Pseudoobstruction. Curr Treat Options Gastroenterol. 2004 Aug;7(4):317-25.
27. Nickles MA, Hasan A, Shakhbazova A, Wright S, Chambers CJ, Sivamani RK. Alternative Treatment Approaches to Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Systematic Review. J Altern Complement Med. 2021 Feb;27(2):108-19.
28. Rao SSC, Rehman A, Yu S, Andino NM. Brain fogginess, gas and bloating: a link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis. Clin Transl Gastroenterol. 2018 Jun 19;9(6):162.
29. Xu F, Li N, Wang C, Xing H, Chen D, Wei Y. Clinical efficacy of fecal microbiota transplantation for patients with small intestinal bacterial overgrowth: a randomized, placebo-controlled clinic study. BMC Gastroenterol. 2021 Feb 6;21(1):54.
30. Allegretti JR, Kassam Z, Chan WW. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Should Screening Be Included in the Pre-fecal Microbiota Transplantation Evaluation? Dig Dis Sci. 2018 Jan;63(1):193-7.

5.

Les cinq points forts

- Le SIBO est défini par l'existence d'une pullulation microbienne excessive au niveau de l'intestin grêle.
- La recherche d'un SIBO peut être envisagée en cas de diarrhée chronique, douleurs abdominales, ballonnement et flatulences, notamment s'il existe des antécédents de chirurgie intestinale, ou en cas de suspicion de trouble de la motricité intestinale, et en l'absence d'anomalie endoscopique.
- Le diagnostic de SIBO repose sur les tests respiratoires au glucose (ou lactulose), avec mesure de l'hydrogène et du méthane dans les gaz expirés.
- Les résultats de ces tests doivent être interprétés avec prudence : il s'agit de tests indirects, dont la valeur diagnostique n'est pas excellente, et qui peuvent être modifiés en cas de non-respect d'un régime strict sans résidu la veille du test.
- Le traitement d'un SIBO repose essentiellement sur les antibiotiques, selon des protocoles peu validés.


NOTES

Les atrophies villositaires duodénales non cœliaques de l'adulte

Georgia MALAMUT

Service de Gastroentérologie, AP-HP. Centre-Université de Paris, Hôpital Cochin, 27 rue du Faubourg Saint Jacques 75014 - PARIS

georgia.malamut@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les causes d'atrophie villositaire non liées à une intolérance au gluten
- Connaître les modalités de réalisation des biopsies digestives
- Connaître le bilan complémentaire à réaliser
- Connaître l'évolution et les risques évolutifs en fonction de la cause
- Connaître les traitements en fonction de la cause

LIEN D'INTÉRÊTS

Aucun lien d'intérêt à déclarer

MOTS-CLÉS

Entéropathie autoimmune ; études immunohistochimiques ; lymphoprolifération intestinale

ABRÉVIATIONS

AIE : autoimmune enteropathy ; BK : bacille de Koch ; CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 ; C1s : complement component 1s ; ICOS : Inducible T-cell COStimulator ; JAK : Janus tyrosine kinase ; HLA : human leucocyte antigen : LRBA :LPS-responsive beige-like anchor ; NFkB : nuclear factor-kappa B : NK : natural killer ; PAS : periodic acid schiff ; PCR : Polymerase Chain Reaction ; PD-1 : Programmed cell death 1 receptor ; TNF : tumor necrosis factor ; TNFAiP3 : TNF Alpha Induced Protein 3 ; TNFRS13B : TNF receptor superfamily member 13b

Introduction

à côté de la maladie cœliaque qui reste le diagnostic le plus fréquent d'entéropathie avec atrophie villositaire, il ne faut pas méconnaître les autres diagnostics en particulier en cas de maladie cœliaque séronégative ou de résistance au régime sans gluten. Dans certains cas, le contexte rend le diagnostic évident comme la prise médicamenteuse d'olmesartan. Dans les autres cas, il faut revoir les critères diagnostiques initiaux comme la sérologie cœliaque avant la mise sous régime sans gluten, déterminer l'haplotype HLA de type II, demander les antécédents personnels et familiaux de maladies autoimmunes et/ou de déficits immunitaires et faire réaliser au minimum une relecture anatomopathologique des biopsies initiales. Il est souvent nécessaire de renouveler les explorations endoscopiques avec études immunohistochimiques complémentaires et études de clonalité.

Les causes d'atrophie villositaire duodénale non cœliaque

Les principales causes d'atrophie villositaire et leurs critères diagnostiques sont résumés dans le tableau.

Causes infectieuses

Lambliase

Giardia lamblia (ou *duodenalis*) est un parasite cosmopolite fréquent transmis par voie oro-fécale *via* l'ingestion de kystes. La prévalence de l'infection par *G. lamblia* est évaluée entre 2 % et 5 % dans les pays développés et entre 4 et 42 % dans les pays en voie de développement (1). Les groupes à risque incluent les enfants et les personnes immunodéprimées comme les patients avec déficit primitif en immunoglobuline IgA (2). La sévérité de l'atrophie villositaire semble en relation avec la sévérité des symptômes (3). Dans une étude histopathologique de 30 cas de lambliase, des lésions d'atrophie villositaire étaient retrouvées dans 61 % des cas, une augmentation des lymphocytes intraépithéliaux chez 63 % des patients et 43 % avaient des lésions d'hyperplasie nodulaire folliculaire lymphoïde (4).

Maladie de Whipple

La maladie de Whipple est une cause infectieuse classique à évoquer bien que rare avec une incidence annuelle avoisinant 3/1 000 000 (5). Elle est liée à l'infection par *Tropheryma whipplei*, bactérie *à gram positif* intracellulaire. La transmission est oro-fécale, oro-orale, voire respiratoire. La bactérie se réplique par internalisation dans les macrophages puis est libérée dans les tissus par apoptose. En microscopie optique la présence d'un infiltrat macrophagique spumeux PAS positif est caractéristique. L'infection comprend 3 stades évolutifs : la phase précoce inflammatoire avec fièvre et arthralgies, puis une diarrhée avec amaigrissement et enfin des symptômes neurologiques, oculaires, rhumatologiques et cardiaques à la phase tardive (5). La présentation classique de la maladie de Whipple comprenant fièvre, diarrhée, douleurs abdominales et arthralgies, reste rare (6).

Sprue Tropicale

La sprue tropicale, fléau majeur affectant les pays en zone tropicale

Tableau : Principaux diagnostics d'atrophie villositaire

Groupe diagnostique	Examens cliniques, paracliniques	Caractéristiques lésionnelles (en plus de l'atrophie villositaire)
Maladie coeliaque	IgA anti-transglutaminase ou IgG si déficit en IgA IgA anti-endomysium HLA-DQ2/DQ8	Hyperplasie des cryptes et augmentation des lymphocytes intraépithéliaux ; richesse lymphoplasmocytaire du chorion
Infections Whipple Lambliase Sprue tropicale Pullulation microbienne Tuberculose intestinale VIH	PCR Whipple (biopsies duodénales et selles) Contexte géographique Breath Test Quantiféron, PCR BK sur biopsies duodénales Sérologie VIH	Macrophages PAS + *G. Lamblia* Granulomes avec nécrose caséeuse
Médicaments, causes iatrogènes Check Point Inhibitors Sartans Mycophénolate Mofétil AINS Chimiothérapie Radiothérapie GVHD	Interrogatoire Contexte clinique	Lésions GVHD
Inflammation/Autoimmunité Maladie de Crohn Entéropathie autoimmune +/- Déficit primitif en Ig Gastroentérite à éosinophiles	ASCA + AC anti-entérocytes+, AC anti-AIE 75KD+ Déficit en IgA, IgG et/ou IgM Anasarque, polysérite	Granulomes, distorsion glandulaire, cryptites Apoptose glandulaire, cryptites Raréfaction plasmocytaire du chorion, hyperplasie folliculaire lymphoïde Infiltrat muqueux+/- musculaire et séreux à polynucléaires éosinophiles
Lymphoprolifératıons Sprue réfractaire, EATL (complications maladie cœliaque) MEITL Lymphoprolifératıons T CD4+	IgA et IgG anti-transglutaminase + HLA-DQ2/DQ8	CD103+ CD56- Clone T CD103-CD56+ Clone T CD4+CD8-CD3+ Clone T

a une incidence de à 0,24 pour 100 000 personnes par an (7,8). Elle concerne les migrants occidentaux résidant en général depuis au moins un an en zone tropicale et les autochtones eux-mêmes. Elle a été considérée comme une cause majeure de malabsorption et de décès en Inde dans les années soixante (9). Les principales autres régions tropicales concernées sont l'Asie du Sud-Est, l'Afrique, les Philippines et certaines îles des Caraïbes comme Haïti où la prévalence de la sprue tropicale est estimée à 43 %, Cuba et Porto Rico où la prévalence est de 11 % (10,11,12). De façon assez surprenante, l'incidence de la sprue tropicale a considérablement diminué jusqu'à presque disparaître chez les expatriés vivant en zones d'endémie, probablement en raison du recours plus systématique aux antibiotiques en cas de diarrhée et aux meilleures pratiques sanitaires (13,14,15). La description initiale de la sprue tropicale fait état de deux phases : une phase d'installation brutale avec un tableau de gastroentérite, puis une phase chronique avec diarrhée et syndrome de malabsorption. Typiquement, les patients présentent en phase chronique un amaigrissement, une asthénie, une anémie macrocytaire liée à une carence en folates et vitamine B12, une hypoalbuminémie et une stéatorrhée. Les coprocultures et examens parasitologiques des selles sont négatifs à ce stade (16). Chez les enfants des zones d'endémie, la diarrhée chronique et la malabsorption peuvent induire un retard de croissance (17).

Dans la sprue tropicale, l'analyse histopathologique du grêle montre une atrophie villositaire, généralement de type partiel. Tout le grêle peut être concerné mais l'atrophie villositaire se retrouve classiquement au niveau de l'iléon terminal contrairement à la maladie cœliaque qui prédomine dans le grêle proximal (8,18). La physiopathogénie de la sprue tropicale reste totalement méconnue. Le facteur environnemental semble jouer un rôle prépondérant tel qu'en témoignent les cas de soldats américains initialement totalement asymptomatiques qui ont développé une sprue tropicale après plusieurs mois passés au Vietnam et qui ont totalement guéri après le retour aux USA (19). Un cercle physiopathogénique a été proposé impliquant une hyperproduction d'entéroglucagon suite à l'infection intestinale aiguë et à la destruction épithéliale intestinale. L'hypersécrétion d'entéroglucagon entraînerait le ralentissement du transit et une pullulation microbienne responsable du syndrome de malabsorption (10).

Pullulation microbienne

Le syndrome de pullulation microbienne du grêle observé dans nos pays occidentaux est généralement secondaire à des modifications anatomiques (sténose, anse borgne, diverticulose grêlique) ou fonctionnelles (achlorhydrie, réduction de la motilité intestinale) du grêle et peut s'accompagner d'une malabsorption des graisses dans les formes les plus sévères (20). Alors que plus de la moitié des patients ont une histologie duodénale normale, environ 24 % d'entre eux présentent des lésions d'atrophie villositaire (21).

Infections virales

Des lésions d'atrophie villositaire intestinale sont retrouvées jusqu'à 54 % des personnes infectées par le VIH sans infection opportuniste (22). Ces lésions pourraient être liées aux désordres immunitaires induits par le virus lui-même puisqu'avant la déplétion en lymphocytes T CD4+, l'infection aiguë par le VIH induit une infiltration muqueuse par des lymphocytes T effecteurs mémoires CD4+ et CD8+ T à l'origine d'une destruction de l'épithélium intestinal par apoptose (23). En histologie, on observe une atrophie villositaire généralement partielle avec une hyperplasie des cryptes (22).

Chez les immunodéprimés, d'autres virus peuvent être impliqués. C'est le cas des patients transplantés rénaux sous immunosuppresseurs, qui développent des lésions d'atrophie villositaire partielle au cours d'infections chroniques par Norovirus par défaut d'élimination du pathogène (24,25).

Causes inflammatoires et auto-immunes

Maladie de Crohn

Des lésions d'atrophie villositaire ont été décrites au cours de la maladie de Crohn (26). Il existe également une association entre maladie de Crohn et maladie cœliaque ; pour confirmer le diagnostic de maladie cœliaque, il est nécessaire de réévaluer les lésions d'atrophie villositaire après au moins 1 an de régime sans gluten (27).

Gastroentérite à éosinophiles

La gastroentérite à éosinophiles est caractérisée par l'existence d'une symptomatologie gastro-intestinale (douleurs abdominales, dyspepsie, diarrhée, nausées et vomissements), la présence d'une infiltration à éosinophiles limitée à la paroi digestive et l'absence de facteur causal tels qu'une cause médicamenteuse (sels d'or, clozapine, carbamazepine, rifampicine, gabapentine et prégabaline, etc.), un syndrome hyperéosinophilique, une maladie de Crohn ou autre maladie de système ainsi qu'une pathologie parasitaire intestinale. Klein *et al.* a proposé une classification en fonction de l'infiltration éosinophilique de la paroi digestive permettant de distinguer les infiltrations à prédominance muqueuse (jusqu'à 100 % des cas), musculeuse (jusqu'à 70 % des cas) et séreuse (jusqu'à 13 % des cas) (28,29). Le côlon et l'œsophage peuvent être atteints en plus de l'estomac et du grêle (30,31,32,33). Plusieurs chimiokines et médiateurs inflammatoires comme l'interleukine 5 participent au recrutement des polynucléaires éosinophiles dans le tractus gastro-intestinal (30). Lorsque la musculeuse est atteinte, un syndrome obstructif intestinal peut être observé, voire une ascite lorsque l'extension se fait jusqu'à la séreuse. Des cas de péritonite sont possibles. Une hyperéosinophilie sanguine peut être observée de façon non obligatoire. L'aspect endoscopique est non spécifique et inclut ulcérations, érythème et pseudopolypes (34).

Entéropathie auto-immune

L'entéropathie auto-immune reste une cause rare et peu connue de diarrhée chronique. Les critères diagnostiques retenus par la Mayo Clinic sont : une diarrhée chronique évoluant depuis plus de 6 mois, un syndrome de malabsorption, des signes histologiques spécifiques incluant une atrophie villositaire et une hyperlymphocytose intraépithéliale modérée et l'exclusion des autres causes d'atrophie villositaire (35). De plus, les symptômes cliniques et l'atrophie villositaire intestinale sont résistants à tout régime d'exclusion alimentaire. Si l'entéropathie autoimmune a d'abord été majoritairement décrite chez l'enfant avec le syndrome d'IPEX pédiatrique (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked), secondaire à une mutation du gène *FOXP3* (36), les descriptions chez l'adulte sont en constante augmentation (35,37,38). Une des premières cohortes adultes a été décrite à la Mayo Clinic en 2007. Elle comprenait 15 patients avec diarrhée chronique et syndrome de malabsorption résistant au régime sans gluten (35). Les lésions histologiques étaient une atrophie villositaire intestinale avec une augmentation modérée des lymphocytes intraépithéliaux. Il pouvait s'y associer des lésions d'apoptose glandulaire comparables à celles observées lors de la réaction du greffon contre l'hôte ainsi que des lésions de cryptite et d'abcès cryptiques. Les autres atteintes digestives étaient des gastrites lymphocytaires et des colites lymphocytaires observées chez 80 % des patients. Il est donc nécessaire d'associer une coloscopie à l'endoscopie digestive haute et de réaliser des biopsies gastriques, duodénales et coliques étagées pour le bilan d'une entéropathie auto-immune. Il est parfois difficile de différencier une entéropathie auto-immune d'une maladie cœliaque réfractaire au régime sans gluten. Dans la série de la Mayo Clinic, la majorité des patients (13/14) avaient des anticorps anti-entérocyte et un tiers des patients avaient des anticorps anti-transglutaminase (5/15) Si les anticorps anti-transglutaminase peuvent être observés au cours d'une entéropathie auto-immune, les anticorps anti-entérocyte semblent en revanche spécifiques des entéropathies auto-immunes lorsqu'on ne retient comme tests positifs que les forts niveaux de fluorescence (39). Il est également possible de détecter des anticorps dirigés contre une protéine présente dans la bordure en brosse des entérocytes de 75 kDa par une méthode radio-immunologique qui permet un dosage spécifique et précis du taux d'anticorps anti-AIE75kDa (40). L'absence d'anticorps anti-entérocyte ne suffit pas à exclure le diagnostic d'entéropathie autoimmune. Récemment des outils génétiques ont été développés pour aider au diagnostic d'entéropathie en particulier lorsque les patients résistants au régime sans gluten présentent des IgA anti-transglutaminase et l'haplotype HLADQ2/8 de susceptibilité à la maladie cœliaque. Le laboratoire d'immunité intestinale de l'institut Imagine (Inserm UMR1163) a développé un panel de séquençage ciblé « Entéropathie » permettant une étude génétique constitutionnelle des patients avec entéropathie. Nos travaux montrent qu'un variant génétique pathogénique est retrouvé chez environ 40 % des patients avec entéropathie autoimmune. Les gènes concernés sont : *STAT1, STAT3, LRBA, CTLA4, ICOS, TNFRS13B, TNFAIP3, NFKB1, C1S (41)*.

Les entéropathies auto-immunes peuvent être observées chez les patients avec déficit primitif en immunoglobulines. Deux des 15 patients de la cohorte décrite par *Akram et al.* avaient un déficit immunitaire commun variable (35). Plus récemment une étude italienne décrivant 40 patients avec entéropathie auto-immune note un déficit immunitaire chez 21 d'entre eux, en particulier un déficit immunitaire commun variable (DICV) et une agammaglobulinémie liée à l'X (42). La forte proportion de patients avec hypogammaglobulinémie primitive explique le faible taux de positi-

vité des anticorps anti-entérocyte de 14 % (4/28) dans cette série. Jusqu'à 50 % des patients atteints de DICV se plaignent d'une diarrhée chronique. Après élimination des causes infectieuses et d'une hypogammaglobulinémie secondaire à une entéropathie exsudative, le diagnostic d'entéropathie auto-immune associée au DICV doit être évoqué. On trouve des lésions d'atrophie villositaire intestinale chez la moitié des patients DICV avec symptômes digestifs et une hyperlymphocytose intraépithéliale intestinale chez les trois quarts d'entre eux (43). Néanmoins, atrophie villositaire et hyperlymphocytose intraépithéliale sont généralement moins sévères que dans la maladie cœliaque et les plasmocytes sont souvent rares ou absents (43). Des lésions de colite peuvent être associées, souvent de type microscopique (plus souvent lymphocytaire que collagène), ou de maladie inflammatoire chronique intestinale avec distorsion de l'architecture glandulaire et ulcérations. À ces lésions peuvent être intriquées des lésions d'hyperplasie folliculaire lymphoïde diffuse et d'apoptose glandulaire de type greffon contre l'hôte (GVHD : Graft *Versus* Host Disease) (43). Leur présence aide à éliminer le diagnostic de maladie cœliaque, les anticorps anti-transglutaminase étant négatifs du fait du déficit en production d'anticorps et l'haplotype HLA-DQ2/DQ8 de susceptibilité de la maladie cœliaque peu discriminant car observé chez une grande majorité (jusqu'à 77 %) des patients DICV avec manifestations digestives (43). L'habituelle absence de réponse au régime sans gluten permet d'éliminer définitivement le diagnostic de maladie cœliaque (43).

Causes médicamenteuses / iatrogènes

Check point inhibitors

Des lésions d'atrophie villositaire avec infiltration lymphoplasmocytaire du chorion et hyperlymphocytose intraépithéliale ont été observées avec l'utilisation des anticorps anti-PD-1 utilisés dans le cadre d'une immunothérapie anti-tumorale (44).

Sartans

L'olmesartan est responsable de la majorité des entéropathies d'origine médicamenteuse (45). Les autres inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine sont beaucoup moins impliqués. L'entéropathie à l'olmésartan, inhibiteur du récepteur de l'angiotensine 2 peut mimer une maladie cœliaque en raison de l'hyperlymphocytose intraépithéliale et des lésions d'atrophie villositaire. Toutefois certaines caractéristiques histologiques (lésions d'apoptose glandulaire) et sérologiques (négativité des anticorps cœliaques, positivité des anticorps anti-entérocyte ou anti-AIE 75KD observée chez 40 % des patients) la rapprochent davantage des entéropathies auto-immunes (46). L'âge (en moyenne 70 ans) et la notion de prise d'olmésartan sont des éléments diagnostiques clés chez des patients présentant brusquement une diarrhée profuse et un syndrome de malabsorption. Il existe fréquemment un terrain auto-immun et les patients sont porteurs de l'haplotype de susceptibilité de la maladie cœliaque HLA DQ2-DQ8 dans environ 68 % des cas (47). Dans notre expérience l'hyperlymphocytose intraépithéliale duodénale était modérée (30-40 %) à l'exception d'un patient avec hyperlymphocytose élevée (100 %) qui avait également une gastrite lymphocytaire (46). Les sartans sont également pourvoyeurs de sprue collagène avec un épaississement de la membrane basale collagène sous épithéliale (46).

Mycophenolate Mofetil

Le Mycophenolate mofetil est la cause la plus courante d'atrophie villositaire chez les transplantés d'organes (48). L'entéropathie se développe typiquement dans l'année suivant son introduction et est responsable de diarrhée chronique (48). Les lésions sont liées à la fois à la toxicité directe ainsi qu'à l'inhibition de la prolifération cellulaire causée par l'inhibition de la synthèse des purines.

Lymphoprolifératıons intestinales

L'intestin est une localisation extra-ganglionnaire fréquente des lymphomes périphériques (49,50). Les lymphomes intestinaux avec atrophie villositaire les plus fréquents sont l'*enteropathy-associated T-cell lymphoma* (EATL) de type I, EATL de type 2, les lymphoprolifératıons T et NK indolentes et le lymphome du MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*). Bien que ne représentant que 5 % des lymphomes T périphériques, l'EATL de type I est le plus fréquent des lymphomes intestinaux primitif dans les pays occidentaux et est associé à la maladie cœliaque (49). Des ulcérations du grêle peuvent être à l'origine d'hémorragie digestive et les sténoses d'un syndrome occlusif. Il révèle la maladie cœliaque dans 40 % des cas. Dans les autres cas, la maladie cœliaque est connue, voire compliquée d'une sprue réfractaire clonale (sprue de type II). L'EATL de type II, encore appelé MEITL (*monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma*), est plus fréquent en Asie chez l'homme et survient généralement au cours de la cinquantaine. II est caractérisé par une prolifération monomorphe de lymphocytes de taille petite à moyenne CD3+, CD8+/-, TCRαβ+/-, CD57-, CD4-, CD5-, TiA1+, présentant des réarrangements du TCR et exprimant CD56. Peut-être faut-il rapprocher ces lymphomes des rares cas de lymphome malin non hodgkinien (LMNH) de type NK/T observés dans l'intestin. Contrairement à l'EATL de type I, il n'existe aucun lien avec la maladie cœliaque. L'infiltration tumorale, volontiers étendue à l'ensemble du tractus gastro-intestinal, confère un aspect d'atrophie villositaire avec hyperlymphocytose intraépithéliale. Son mode de révélation peut être une diarrhée chronique avec amaigrissement, voire une perforation intestinale (51,52,53).

Les lymphoprolifératıons indolentes de l'intestin sont des prolifératıons clonales T (CD4+, CD8+, CD4-CD8-), ou de type Natural Killer. Elles n'ont généralement pas de lien avec la maladie cœliaque et peuvent s'étendre à tout le tractus gastro-intestinal, même si l'atteinte grêlo-colique est majoritaire. Même indolentes, ces lymphoprolifératıons induisent douleurs abdominales, diarrhée chronique et malnutrition (54,55). Les lymphoprolifératıons T CD4+ du chorion correspondent à des prolifératıons clonales à petites cellules CD4+ du chorion intestinal (54,55) qui peuvent envahir l'épithélium causant un enrichissement épithélial en lymphocytes T CD4+ entraînant une baisse relative des LIE CD8+ et conférant ainsi un aspect de trou phénotypique pouvant faire évoquer initialement le diagnostic de sprue réfractaire. Il n'existe pas d'aspect macroscopique spécifique avec en endoscopie la possibilité de lésions nodulaires, polypoïdes, ulcérées ou simplement atrophiques. En histologie l'atrophie, villositaire est habituellement partielle (55).

Démarche diagnostique

La démarche diagnostique d'une entéropathie avec atrophie villositaire résistante au régime sans gluten est résumée dans la figure.

Bilan endoscopique et réalisation des biopsies digestives

L'atrophie villositaire duodénale résistante au régime sans gluten nécessite au minimum une relecture anatomopathologique et en général de renouveler le bilan endoscopique (fibroscopie œsogastro-duodénale, iléocoloscopie avec biopsies étagées gastriques, duodénales et iléocoliques). Un examen complémentaire par vidéocapsule endoscopique peut être utile pour apprécier l'extension de l'atteinte ainsi que l'évaluation d'autres lésions associées comme des ulcérations aphtoïdes. Elle est notablement utile au diagnostic de maladie de Crohn grêlique lorsque la coloscopie est sans anomalie, en particulier en cas d'élévation importante de la calprotectine fécale (56).

L'aspect macroscopique des différentes maladies gastro-intestinales avec atrophie villositaire est généralement non spécifique. Il peut exister un aspect en mosaïque, crénelé, fissuraire de la muqueuse duodénale témoignant de l'atrophie villositaire mais également des ulcérations comme dans la maladie de Crohn, la gastroentérite à éosinophiles, certaines entéropathies autoimmunes et lymphoprolifératons intestinales. Comme dans la maladie cœliaque, les lésions d'atrophie villositaire peuvent être hétérogènes dans les entéropathies auto-immunes et à éosinophiles notamment (57) : il est donc nécessaire de réaliser 2 biopsies dans le bulbe et 6 au minimum dans la deuxième partie du duodénum.

Il ne faut pas hésiter à réaliser des biopsies congelées pour étude de clonalité T et B, même si des études de clonalité peuvent également être réalisées sur biopsies en paraffine. En effet, l'étude TNGS (*Targeted Next Generation Sequencing*) se réalise sur biopsies congelées, étude qui permet dans un second temps de guider la prise en charge thérapeutique des lymphoprolifératons intestinales grâce à l'identification de la ou des mutations somatiques retrouvées.

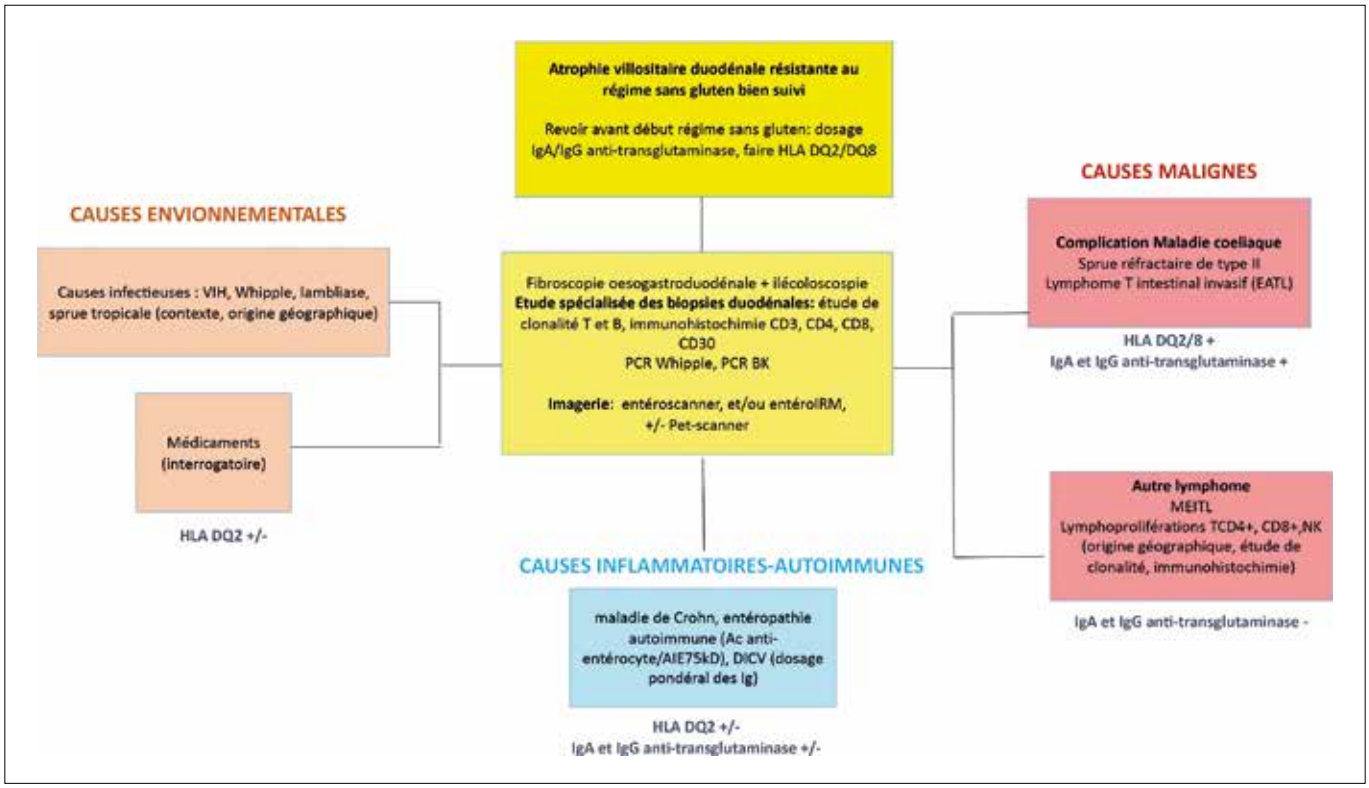
Des biopsies duodénales doivent également être conditionnées pour recherche microbiologique de pathogènes spécifiques comme les PCR Whipple et PCR BK.

Si l'atrophie villositaire et l'hyperplasie des cryptes du chorion ne permettent pas en elles-mêmes d'identifier la cause de l'entéropathie, certains critères histopathologiques orientent fortement le diagnostic. C'est le cas en pathologie infectieuse de l'aspect spumeux spécifique des macrophages PAS+ au cours de la maladie de Whipple, des granulomes tuberculoïdes avec nécrose caséeuse au cours de la tuberculose digestive ou de la visualisation directe sur coupe du parasite comme au cours des infections à *G. lamblia*.

D'autres critères aident au diagnostic des causes inflammatoires et auto-immunes comme les granulomes sans nécrose caséeuse des maladies de Crohn et la raréfaction plasmocytaire du chorion associée aux entéropathies des patients avec déficit primitif en immunoglobulines. Un taux d'éosinophiles supérieur à 20 polynucléaires par champs permet le diagnostic de la gastroentérite à éosinophiles.

Alors que l'infiltration tumorale des lymphomes à grandes cellules comme dans l'EATL pose rarement de problème diagnostique, il existe une errance diagnostique courante pour le diagnostic des lymphoprolifératons intestinales « indolentes » à petites cellules où il n'existe habituellement pas de trouble architectural marqué. Les patients souffrent alors de diarrhée, malnutrition avec hypoal-

Figure



buminémie liées à une entéropathie avec atrophie villositaire résistante au régime sans gluten pendant en moyenne 7 années avant le diagnostic (55). En plus de l'étude de clonalité, les études histochimiques complémentaires sont indispensables au diagnostic. Au cours des lymphoprolifération CD4+, le marquage CD3, CD8, CD4 permet l'identification d'un excès de lymphocytes CD4+ dans le chorion qui infiltrent l'épithélium intestinal habituellement riche en lymphocytes intraépithéliaux CD3+CD8+. Il existe donc un excès de lymphocytes CD3+CD8- donnant un aspect de trou phénotypique qui peut faire, avec la présence d'un clone T identifié par PCR, poser en première intention le diagnostic de sprue cœliaque réfractaire clonale (de type II). La différence majeure réside sur la positivité CD4+ de ces lymphocytes intraépithéliaux CD3+CD8- au cours de ces lymphoprolifération, qui sont négatifs pour le CD4 au cours de la sprue réfractaire de type II. En plus de l'étude immunohistochimique sur coupes, l'étude phénotypique en cytométrie de flux des lymphocytes isolés de l'intestin est très utile pour préciser le type de lymphoprolifération à petites cellules (55).

Bilan complémentaire

La recherche d'une cause infectieuse implique des examens complémentaires spécifiques comme le test Quantiféron pour la tuberculose, la PCR Whipple dans les selles ou le *Breath test* au glucose (ou lactulose) pour la pullulation microbienne. Ce dernier peut également être utilisé pour la sprue tropicale étant donné qu'au stade de malabsorption les coprocultures et examens parasitologiques des selles sont habituellement négatifs (16).

Le dosage des anticorps anti-entérocyte ou anti-AIE 75kDa est utile au diagnostic d'entéropathie auto-immune. L'absence de ces anticorps anti-entérocyte ne permet toutefois pas d'écarter le diagnostic, principalement en raison de l'association possible à un déficit immunitaire primitif. Alors que le diagnostic du déficit immunitaire acquis (sérologie VIH ou contexte de prise au long cours d'immunosuppresseurs) est assez simple, le déficit immunitaire primitif peut être de diagnostic plus difficile chez l'adulte. La réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques est recommandée pour dépister un déficit primitif en immunoglobulines (Ig) en montrant typiquement une hypogammaglobulinémie d'intensité variable concomitante d'un taux d'albumine normal écartant ainsi l'hypothèse d'une hypogammaglobulinémie secondaire à une entéropathie exsudative. Le bilan comprend aussi une numération et un immunophénotypage des sous populations lymphocytaires T, B et NK, l'évaluation des réponses vaccinales par tests fonctionnels appropriés ainsi qu'un dosage en sous classes d'Ig (IgA, IgG, IgM et sous classes d'IgG). Après le déficit sélectif en immunoglobuline IgA, le déficit immunitaire commun variable (DICV) est le plus fréquent des déficits de l'immunité humorale et est caractérisé par une diminution d'au moins deux déviations standards de deux à trois sous-classes d'Ig. Sa prévalence est estimée à 1/50 000 à 1/25 000 en population caucasienne (58). Le diagnostic est également évoqué devant des infections ORL et broncho-pulmonaires à répétition pouvant conduire à une dilatation des bronches (58).

Les examens d'imagerie du grêle (Entéro-scanner, entéro-IRM) sont utiles au diagnostic et nécessaires avant la réalisation d'une vidéocapsule endoscopique en raison des risques de sténoses en cas de pathologie crohnienne ou lymphomateuse. Le Pet-Scanner est utile pour distinguer les entéropathies inflammatoires/auto-immunes des lymphoprolifération intestinales en particulier en cas de lymphomes invasifs pourvoyeurs d'intenses foyers de fixation (EATL, MEITL etc.) (55).

Traitement, évolution et risques évolutifs

Le traitement de l'entérite infectieuse repose sur le traitement de l'agent infectieux responsable. Le traitement des lambliases repose sur les imidazolés, flagyl et fasigyne dont les cures peuvent être répétées chez l'immunodéprimé (55,59).

Le traitement de la maladie de Whipple nécessite une antibiothérapie au long cours. Le plus souvent elle associe un traitement « d'attaque », par exemple pénicilline G et streptomycine injectées pendant 2 semaines puis cotrimoxazole (triméthoprime + sulfaméthoxazole) *per os* pendant un à deux ans (5). L'utilisation de l'hydroxychloroquine a été proposée en association avec la doxycycline pour prévenir les formes résistantes ou en rechute sous cotrimoxazole (60).

Le traitement de la sprue tropicale repose classiquement sur l'utilisation de cyclines, les tétracyclines étant les antibiotiques les plus couramment utilisés (61). Plus rarement, les sulfamides et les fluoroquinolones sont employés (16). La durée du traitement n'est pas codifiée pouvant s'étendre de quelques semaines à quelques mois, parfois supérieure à 6 mois pour les malades vivant en zone d'endémie ayant une maladie prolongée (16). Outre le traitement antibiotique, une supplémentation des carences en particulier en folates et vitamine B12 doit être réalisée. Le risque de récidive existe pour les malades vivant en zone tropicale ce qui nécessite un suivi prolongé (62).

Le traitement de la pullulation microbienne repose également sur un traitement antibiotique dont l'efficacité permet également de confirmer le diagnostic. Les fluoroquinolones, l'acide clavulanique-amoxicilline, le métronidazole et la rifaximine sont les plus employés. L'utilisation des probiotiques pourrait également accélérer la guérison (63,64). En effet, Il existerait jusqu'à 40 % d'échec thérapeutique et 44 % des patients pourraient avoir une pullulation microbienne récidivante en dépit de l'antibiothérapie.

Alors que la thérapie anti-rétrovirale est essentielle au traitement de l'infection par le VIH, son impact sur l'entéropathie est généralement retardée (65,66). La restauration de la population T intestinale peut être lente et incomplète. Des lésions d'atrophie villositaire persistante ont été retrouvées chez les patients VIH traités par anti-rétroviraux à long terme alors qu'ils avaient reconstitué leurs taux de lymphocytes T CD4+ dans le sang veineux périphérique (65). Le traitement des entéropathies médicamenteuses repose sur l'arrêt du médicament responsable. Toutefois il est souvent nécessaire de recourir aux corticoïdes généraux, voire à l'administration d'anticorps anti-TNF-alpha dans les entérocolites induites par les immunothérapies anti-tumorales. Lorsque l'atteinte du grêle est isolée, on peut envisager le recours au budésonide qui peut également être

utilisé pour raccourcir l'évolution des entéropathies aux sartans (46). Dans le cas des transplantés d'organe, il n'est parfois pas possible d'arrêter le mycophenolate mofetil ; la réduction de doses suffit dans certains cas à stopper la diarrhée (48).

Le traitement de causes inflammatoires et auto-immunes d'atrophie villositaire repose sur les corticoïdes et les immunosuppresseurs. C'est le cas notamment de la gastroentérite à éosinophiles pour laquelle les anti-histaminiques peuvent également être utilisés. Le budésonide « open capsule » (le patient avale le contenu de la gélule en le mâchant préalablement pour permettre l'action du budésonide dans le grêle proximal) est le traitement de première intention de l'entéropathie auto-immune (38). En cas de déficit en Ig associé, la supplémentation en Ig n'a d'effet ni sur la fréquence des infections gastro-intestinales ni sur les lésions spécifiques comme l'atrophie villositaire intestinale (43). Le recours aux immunosuppresseurs parait justifié pour les entéropathies autoimmunes cortico-résistantes ou dépendantes. Parmi eux, la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus et le cyclophosphamide ont beaucoup été utilisés avant l'apparition des anticorps anti-TNF-alpha avec une efficacité variable (39,67). L'identification des causes génétiques des entéropathies auto-immunes permet le recours aux thérapies ciblées dans certains cas. Nous avons notamment rapporté les effets d'une thérapie ciblée chez une jeune femme de 25 ans suivie pour une entérocolite sévère depuis l'âge de 6 mois avec atrophie villositaire duodénale et colite microscopique dans un contexte d'hypogammaglobulinémie primitive sans amélioration après plusieurs lignes de traitement dont les corticoïdes, des immunosuppresseurs et des biothérapies. L'identification d'une mutation gain de fonction de *STAT3* (*Signal transducer and activator of transcription 3*) a conduit à proposer un traitement par le ruxolitinib, un inhibiteur de JAK1/2 bloquant la voie de signalisation de STAT3. Ce traitement a permis une rémission clinique, biologique et histologique complète et prolongée (68). Une série récente de 17 patients avec mutation de *STAT1* ou *STAT3* traités par inhibiteurs de JAK rapporte une amélioration clinique significative chez 14 d'entre eux (69). Par ailleurs, l'abatacept, une protéine de fusion comprenant la partie extra cellulaire de CTLA4 et agoniste du récepteur a montré son efficacité dans le traitement des manifestations auto-immunes notamment digestives chez des patients porteurs d'une mutation perte de fonction de *CTLA4* (70).

Le pronostic des EATL et des MEITL reste sombre en raison de leur faible chimiosensibilité. Comme plus de 80 % des EATL expriment le CD30 (71) un protocole français en cours inclut l'utilisation des anticorps anti-CD30 à la chimiothérapie (*ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT03217643). Il n'existe pas de traitement codifié pour les lymphoprolifératons indolentes. Les corticoïdes et les anticorps anti-CD52 peuvent induire une rémission clinique (55). Il existe toutefois un risque de transformation en lymphome de haut grade (55). L'identification des mutations acquises par TNGS et/ou cytogénétique peut être utile pour guider la thérapeutique (72).

Conclusion

Les causes d'atrophie villositaire intestinale sont diverses. L'interrogatoire et l'origine géographique peuvent orienter facilement vers une cause infectieuse ou médicamenteuse. Le diagnostic d'entéropathie auto-immune et de lymphoprolifératons indolentes est plus difficile et nécessite la réalisation de biopsies spécialisées. Le traitement de ces deux entités reste mal codifié et implique souvent en première intention le budésonide. La réalisation d'études génétiques constitutionnelles permet maintenant d'envisager des thérapies ciblées dans les entéropathies autoimmunes et la cytogénétique ou le TNGS somatique celui des lymphoprolifératons indolentes.

Références

1. Caccio SM, Thompson RA, McLauchlin J, Smith HV, Unravelling Cryptosporidium and Giardia epidemiology, Trends Parasitol. 21(2005)430-7.
2. Langford D, Housley M, Boes M, *et al*. Central Importance of Immunoglobulin A in Host Defense against *Giardia* spp. Infection and Immunity. 2002;70(1):11-8.
3. Duncombe V, Bolin T, Davis A, *et al*. Histopathology in giardiasis: a correlation with diarrhoea. Aust N Z J Med. 1978;8(4):392-6.
4. Arevalo F, Aragon V, Morales L, *et al*. Duodenal villous atrophy, an unexpectedly common finding in giardia lamblia infestation. Rev Gastroenterol Peru. 2010;30(4):272-6.
5. Dolmans R, Boel C, Lacle M, *et al*. Clinical manifestations, treatment, and diagnosis of Tropheryma whipplei infections. Clin Microbiol Rev. 2017;30(2):529-55.
6. Hujoel I, Johnson D, Lebwohl B, *et al*. *Tropheryma whipplei* infection (Whipple disease) in the United States. Dig Dis Sci. 2019;64/213-23
7. Booth CC. The 1st Description of Tropical Sprue (Willian Hillary). Gut 1964;5:45-50.
8. Pipaliya N, Ingle M, Rathi C, *et al*. Spectrum of chronic small bowel diarrhea with malabsorption in Indian subcontinent: is the trend really changing? Intest Res. 2016;14(1):75-82.
9. Mathan VI, Baker SJ. Epidemic tropical sprue and other epidemics of diarrhea in South Indian villages. The American journal of clinical nutrition 1968;21:1077-87.
10. Cook GC. Aetiology and pathogenesis of postinfective tropical malabsorption (tropical sprue). Lancet 1984;1:721-3.
11. Booth C. Tropical sprue. Lancet 1984;1 (8384):1018.
12. Klipstein FA. Sprue and subclinical malabsorption in the tropics. Lancet 1979;1:277-8.
13. Bartholomew C. William Hillary and sprue in the Caribbean: 230 years later. Gut 1989;30 Spec No:17-21.
14. Klipstein FA. Tropical sprue in travelers and expatriates living abroad. Gastroenterology 1981;80:590-600.
15. Rosenberg IH. Tropical enteritis: nutritional consequences and connections with the riddle of cholera. The Journal of nutrition 2003;133:333S-5S.
16. Macaigne G, Boivin JF, Auriault ML, *et al*. Tropical sprue: two cases in the Paris area. Gastroenterologie clinique et biologique 2004;28:913-6.
17. Farthing MJ. Tropical malabsorption. Seminars in gastrointestinal disease 2002;13:221-31.
18. Langenberg M, Wismans P, van Genderen P. Distinguishing tropical sprue from celiac disease in returning travellers with chronic diarrhoea: a diagnostic challenge? Travel Med Infect Dis. 2014 Jul-Aug;12(4):401-5.
19. Haghighi P, Wolf PL. Tropical sprue and subclinical enteropathy: a vision for the nineties. Critical reviews in clinical laboratory sciences 1997;34:313-41.
20. Thorens J, Froehlich F, Schwizer W, *et al*. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomised double blind study. Gut 1996;39:54-9.

21. Lappinga P, Abraham S, Murray J, *et al*. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Histopathologic Features and Clinical Correlates in an Underrecognized Entity. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2010;134(2):264-170.

22. Sakai E, Higurashi T, Ohkubo H, *et al*. Investigation of Small Bowel Abnormalities in HIV-Infected Patients Using Capsule Endoscopy. Gastroenterol Res Pract. 2017;2017:1932647.

23. Epple H, Allers K, Troger H, *et al*. Acute HIV infection induces mucosal infiltration with CD4+ and CD8+ T cells, epithelial apoptosis, and a mucosal barrier defect. Gastroenterology. 2010;139(4):1289-300.

24. Westhoff TH, Vergoulidou M, Loddenkemper C, *et al*. Chronic norovirus infection in renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant 2009;24:1051-3.

25. Troeger H, Loddenkemper C, Schneider T, *et al*. Structural and functional changes of the duodenum in human norovirus infection. Gut 2009;58:1070-7.

26. Marquès Camí M, Serracarbasa A, D'Haens G, *et al*. Characterization of Mucosal Lesions in Crohn's Disease Scored With Capsule Endoscopy: A Systematic Review Front Med (Lausanne)2021 Jan 14;7:600095.

27. Alkhayyat M, Abureesh M, Almomani A, *et al*. Patients With Inflammatory Bowel Disease on Treatment Have Lower Rates of Celiac Disease. Inflamm Bowel Dis 2021 14;izab084.

28. Talley N, Shorter R, Phillips S, Zinsmeister A. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. Gut. 1990;31(1):54-8.

29. Klein N, Hargrove R, Sleisenger M, *et al*. Eosinophilic gastroenteritis. Medicine (Baltimore). 1970;49(4):299-319.

30. Jensen E, Martin C, Kappelman M, *et al*. Prevalence of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis: Estimates from a national administrative database. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;62(1):36-42.

31. Chang J, Choung R, Lee R, *et al*. A shift in the clinical spectrum of eosinophliic gastroenteritis toward the mucosal disease type. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(8):669-75.

32. Reed C, Woosley J, Dellon E. Clinical characteristics, treatment outcomes, and resource utilization in children and adults with eosinophilic gastroenteritis. Dig Liver Dis. 2015;47(3):197-201.

33. Butterfield J, Murray J. Eosinophilic gastroenteritis and gluten-sensitive enteropathy in the same patient. J Clin Gastroenterol. 2002;34(5):552-3.

34. Tien F, Wu J, Jeng Y, *et al*. Clinical features and treatment responses of children with eosinophilic gastroenteritis. Pediatr Neonatol. 2011;52(5):272-8.

35. Akram S, Murray JA, Pardi DS, *et al*. Adult autoimmune enteropathy: Mayo Clinic Rochester experience. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc 2007;5 (11):1282-90

36. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, *et al*. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. Nat Genet 2001;27(1):20-1.

37. Corazza GR, Biagi F, Volta U, *et al*. Autoimmune enteropathy and villous atrophy in adults. Lancet Lond Engl 1997;350(9071):106-9.

38. Elli L, Ferretti F, Vaira V. Demystifying autoimmune small bowel enteropathy. Curr Opin Gastroenterol 2019;35 (3):243-9.

39. Di Sabatino A, Biagi F, Lenzi M, *et al*. Clinical usefulness of serum antibodies as biomarkers of gastrointestinal and liver diseases. Dig Liv Dis 2017; 49: 947–56

40. Kobayashi I, Imamura K, Kubota M, *et al*. Identification of an autoimmune enteropathy-related 75-kilodalton antigen. Gastroenterology 1999;117 (4):823-30.

41. Haas M, Charbit-Henrion F, Chaussade S, *et al*. Enteropathie autoimmune : diagnostic et traitement en 2021 ; Hépato-Gastro et Oncologie digestive. Volume 28 (3) 2021. 383-9.

42. Villanacci V, Lougaris V, Ravellic A, *et al*. Clinical manifestations and gastrointestinal pathology in 40 patients with autoimmune enteropathy. Clin Immunol 2017; 207: 10-7

43. Malamut G, Verkarre V, Suarez F, *et al*. The enteropathy associated with common variable immunodeficiency: the delineated frontiers with celiac disease. Am J Gastroenterol 2010;105(10):2262-75.

44. Collins M, Michot JM, Danlos FX, *et al*. Inflammatory gastrointestinal diseases associated with PD-1 blockade antibodies. Ann Oncol 2017;28:2860–5.

45. DeGaetani M, Tennyson C, Lebwohl B, *et al*. Villous atrophy and negative celiac serology: a diagnostic and therapeutic dilemma. Am J Gastroenterol. 2013 May;108(5):647-53.

46. Scialom S, Malamut G, Meresse B, *et al*. Gastrointestinal Disorder Associated with Olmesartan Mimics Autoimmune Enteropathy. PLoS ONE. 2015;10(6):e0125024.

47. Rubio-Tapia A, Herman M, Ludvigsson J, *et al*. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. Mayo Clin Proc. 2012 Aug;87(8):732-8.

48. Weclawiak H, Ould-Mohamed A, Bournet B, *et al*. Duodenal villous atrophy: a cause of chronic diarrhea after solid-organ transplantation. Am J Transplant. 2011 ;11(3):575-82.

49. Skinnider B. Lymphoproliferative Disorders of the Gastrointestinal Tract. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2018;142:44-52.

50. Van Vliet C, Spagnolo D. T- and NK-cell lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract: review and update. Pathology. 2020;52(1):128-41.

51. Chott A, Haedicke W, Mosberger I, *et al*. Most CD56+ intestinal lymphomas are CD8+CD5-T-cell lymphomas of monomorphic small to medium size histology. The American journal of pathology. 1998 ;153(5):1483-90.

52. Okuda M, Nomura J, Tateno H, *et al*. CD56 positive intestinal T-cell lymphoma: treatment with high dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. Internal medicine (Tokyo, Japan). 2002;41(9):734-7.

53. Deleeuw RJ, Zettl A, Klinker E, *et al*. Whole-genome analysis and HLA genotyping of enteropathy-type T-cell lymphoma reveals 2 distinct lymphoma subtypes. Gastroenterology. 2007;132 (5):1902-11.

54. Carbonnel F, d'Almagne H, Lavergne A, *et al*. The clinicopathological features of extensive small intestinal CD4 T cell infiltration. Gut. 1999;45(5):662-7.

55. Malamut G, Meresse B, Kaltenbach S, *et al*. Small Intestinal CD4+ T-cell Lymphoma is a Heterogenous Entity with Common Pathology Features. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(4):599-608.

56. Koulaouzidis A, Douglas S, Rogers MA, *et al*. Fecal calprotectin: a selection tool for small bowel capsule endoscopy in suspected IBD with prior negative bi-directional endoscopy. Scand J Gastroenterol. 2011;46(5):561-6.

57. Wong G, Lim K, Wan W, *et al*. Eosinophilic gastroenteritis: Clinical profiles and treatment outcomes, a retrospective study of 18 adult patients in a Singapore Tertiary Hospital. Med J Malaysia. 2015;70(4):232-7.

58. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. Clin Immunol 1999 ; 92(1) : 34-48.

59. Gillon J. Clinical studies in adults presenting with giardiasis to a gastrointestinal unit. Scott Med J. 1985;30(2):89-95

60. Lagier JC, Raoult D. Whipple's disease and Tropheryma whipplei infections: when to suspect them and how to diagnose and treat them. Curr Opin Infect Dis. 2018 Dec;31(6):463-470.

61. Walker MM. What is tropical sprue? J Gastroenterol Hepatol 2003;18:887-90.

62. Rickles FR, Klipstein FA, Tomasini J, *et al*. Long-term follow-up of antibiotic-treated tropical sprue. Annals of internal medicine 1972;76:203-10.

63. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: Rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45:604-16.

64. Zhong C, Qu C, Wang B, *et al*. Probiotics for Preventing and Treating Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Meta-Analysis and Systematic Review of Current Evidence. J Clin Gastroenterol. 2017;51(4):300-11.

65. Guadalupe M, Reay E, Sankaran S, *et al*. Severe CD4+ T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy. J Virol. 2003;77(21):11708-17.

66. Wang H, Kotler D. HIV enteropathy and aging: gastrointestinal immunity, mucosal epithelial barrier, and microbial translocation. Curr Opin HIV AIDS. 2014;9(4):309-16.

67. Chua I, Standish R, Lear S, *et al*. Anti-tumour necrosis factor-a therapy for severe enteropathy in patients with common variable immunodeficiency (CVID). Clin Exp Immunol 2007 ; 150(2) : 306-11.

68. Parlato M, Charbit-Henrion F, Nader EA, *et al*. Efficacy of Ruxolitinib Therapy in a Patient with Severe Enterocolitis Associated with a STAT3 Gain of Function Mutation. Gastroenterology 2019;156(4):1206-10

69. Forbes LR, Vogel TP, Cooper MA, *et al*. Jakinibs for the treatment of immune dysregulation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) or STAT3 mutations. J Allergy Clin Immunol 2018;142:1665-9.

70. Lee S, Moon JS, Lee C-R, *et al*. Abatacept alleviates severe autoimmune symptoms in a patient carrying a de novo variant in CTLA-4. J Allergy Clin Immunol 2016;137(1):327-30.

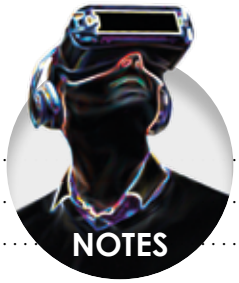
71. Malamut G, Chandesris C, Verkarre V, *et al*. Enteropathy Associated T cell Lymphoma in Celiac disease: a large retrospective study. Dig Liver Dis 2013;45(5):377-84

72. Sharma A, Oishi N, Boddicker R, *et al*. Recurrent *STAT3-JAK2* fusions in indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract. Blood. 2018;131(20):2262-6.

5.

Les cinq points forts

- Les causes d'atrophies villositaires non cœliaques peuvent être infectieuses, médicamenteuses, inflammatoires, auto-immunes et néoplasiques.
- En cas d'atrophie villositaire non cœliaque, il est nécessaire de renouveler les biopsies duodénales à la recherche notamment d'une cause infectieuse ou néoplasique.
- Le traitement des entéropathies médicamenteuses peut nécessiter, outre l'arrêt du médicament responsable, un traitement par corticoïdes, immunosuppresseur ou par biothérapie.
- L'entéropathie auto-immune peut être associée à un déficit en immunoglobulines et à des anomalies histologiques variées dont l'apoptose glandulaire et l'hyperplasie folliculaire lymphoïde associées à l'atrophie villositaire.
- Une étude génétique constitutionnelle pourrait aider à la prise en charge en cas d'entéropathie auto-immune.


NOTES

SYNTHÈSE DES NOUVELLES RECOMMANDATIONS

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS

(Réponses consultables sur le site de la FMC-HGE)

→ Prévention du risque de thrombose au cours des MICI

Mathurin FUMERY (Amiens)

Question 1

1 seule réponse exacte

Concernant le risque thromboembolique veineux au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales.

- ❍ A. Le risque est indépendant de l'activité de la maladie
- ❍ B. Le risque est 2 fois supérieur à celui de la population générale
- ❍ C. Le risque de thrombophilie héréditaire est plus élevé que dans la population générale
- ❍ D. Il est observé uniquement pendant les périodes d'hospitalisation
- ❍ E. Il n'est pas associé à un sur-risque de mortalité

Question 2

1 seule réponse exacte

Concernant le risque thromboembolique artériel au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales.

- ❍ A. Le risque est indépendant de l'activité de la maladie
- ❍ B. Les facteurs de risque cardiovasculaire sont plus fréquents que dans la population générale
- ❍ C. Seule une augmentation du risque de cardiopathie ischémique a été rapportée
- ❍ D. Le contrôle de l'activité de la maladie permet de réduire le risque d'événements thrombotiques artériels
- ❍ E. Seuls les patients exposés aux corticoïdes présentent un sur-risque de complications artérielles.

Question 3

1 seule réponse exacte

Concernant l'impact des traitements des MICI sur le risque thromboembolique artériel et veineux au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales.

- ❍ A. Les 5ASA peuvent être utilisés en prévention primaire
- ❍ B. Les anti-TNF sont associés à une diminution du risque d'événements artériels
- ❍ C. Le vedolizumab est associé à un sur-risque d'événements veineux
- ❍ D. Le tofacitinib à la dose de 5 mg x 2/j est associé à un sur-risque de mortalité liée à des événements thrombotiques au cours de la RCH
- ❍ E. L'ustekinumab a été associé à un sur-risque d'évènements artériels dans la maladie de Crohn

➔ Recommandations pour le suivi après polypectomie (Recommandations SFED 2021)

Michel Robaszkiewicz (Brest)

Question 1

1 seule réponse fausse

Parmi les critères de qualité de la coloscopie, lequel ne figure pas parmi les critères majeurs définis en 2019 par la SFED et le CNP-HGE ?

- ❍ A. Taux d'atteinte cæcale (≥ 90 % des cas)
- ❍ B. Taux de préparation adéquate (Boston ≥ 7 dans ≥ 90 % des cas)
- ❍ C. Résection complète de tous les polypes par une technique appropriée
- ❍ D. Temps de retrait du coloscope > 6 minutes
- ❍ E. Taux de détection des adénomes ≥ 25 %

Question 2

1 seule réponse fausse

Parmi les critères suivants lequel ne confère pas un risque élevé de CCR métachrone après polypectomie ?

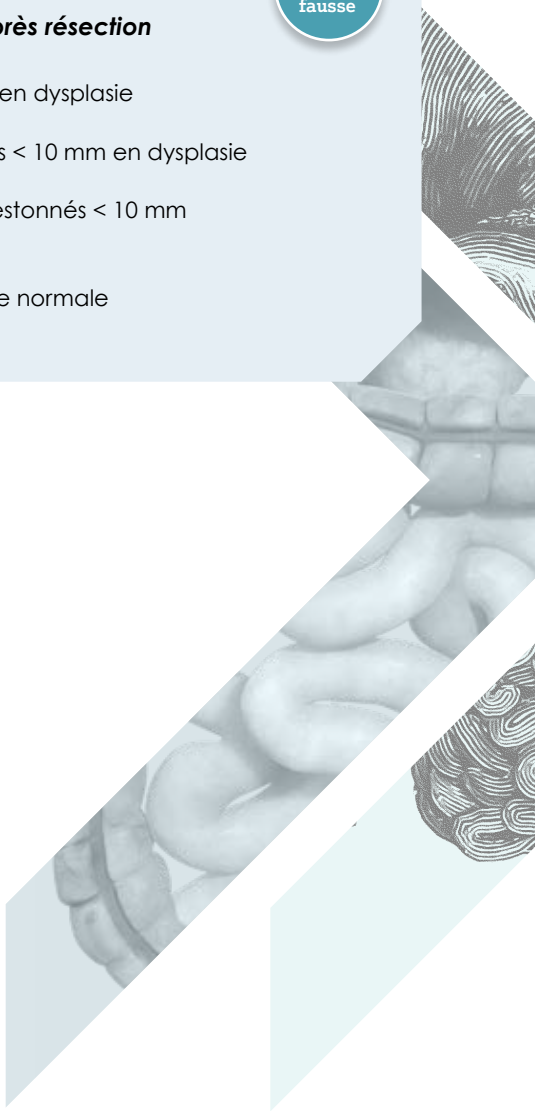
- ❍ A. Résection de 5 adénomes ou plus
- ❍ B. Résection d'au moins un adénome de taille ≥ 10 mm ou en dysplasie de haut grade (y compris pTis)
- ❍ C. Résection d'un adénome avec contingent villeux > 25 %
- ❍ D. Résection d'au moins un polype festonné de taille ≥ à 10 mm ou comportant des lésions de dysplasie

Question 3

1 seule réponse fausse

Parmi les propositions suivantes concernant les recommandations de suivi après résection de polypes, laquelle est fausse ?

- ❍ A. Coloscopie à 5 ans en cas de résection de 1 ou 2 adénomes < 10 mm en dysplasie de bas grade
- ❍ B. Coloscopie à 5 ans en cas de résection complète de 3 ou 4 adénomes < 10 mm en dysplasie de bas grade
- ❍ C. Coloscopie à 5 ans en cas de résection d'un ou de plusieurs polypes festonnés < 10 mm sans dysplasie
- ❍ D. Coloscopie à 3 ans en cas de résection de 5 adénomes ou plus
- ❍ E. Consultation de prévention personnalisée à 5 ans en cas de coloscopie normale ou de résection de polypes hyperplasiques < 10 mm



➔ Prise en charge des patients présentant un risque accru de cancer du pancréas familial - Recommandations et mises à jour du consortium international de dépistage du cancer du pancréas en 2020

Vinciane REBOURS (Clichy-la-Garenne)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les patients suivants, quels sont ceux éligibles à un programme de dépistage de cancer du pancréas ?

- ❍ A. Tout patient porteur d'une mutation de BRCA2
- ❍ B. Tout patient porteur d'une mutation de PALB2
- ❍ C. Tout patient porteur d'une mutation de CDKN2A
- ❍ D. Tout patient ayant 2 antécédents au 2e degré d'adénocarcinome du pancréas

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi les modalités de dépistage suivantes, quelle est la proposition exacte ?

- ❍ A. Réalisation d'une IRM et d'une échoendoscopie tous les ans
- ❍ B. Réalisation d'un scanner tous les 3 ans, en sus d'un dépistage annuel par IRM
- ❍ C. Réalisation d'une échoendoscopie tous les 2 ans, en sus d'un dépistage annuel par IRM
- ❍ D. Dosage du taux de Ca19-9 sérique de façon annuelle

Question 3

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes, laquelle est exacte ?

- ❍ A. Un patient ayant un antécédent de cancer du pancréas au 1er degré survenu à 50 ans peut être éligible à un dépistage
- ❍ B. Toute découverte d'une TIPMP des canaux secondaires chez un patient à risque doit conduire à une proposition de résection
- ❍ C. L'apparition de toute dilatation du canal pancréatique principal doit conduire à une résection d'emblée
- ❍ D. L'apparition d'un diabète dans la période d'intervalle du suivi, doit déclencher une imagerie dans les meilleurs délais

➔ Recommandations sur la prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII)

Jean-Marc SABATE (Bobigny)

Question 1

1 seule réponse fausse

Quelle est la proposition fausse parmi les recommandations de l'*American College of Gastroenterology* pour le diagnostic du SII ?

- ❍ A. On recommande la réalisation de tests sérologiques de la maladie cœliaque (IgA transglutaminase et dosage des IgA) pour les patients avec SII-D
- ❍ B. Le niveau de preuve pour la recommandation du dosage de la lactoferrine fécale est inférieur à celui de la calprotectine fécale pour exclure une MICI
- ❍ C. On recommande la réalisation d'examens de selles à la recherche de pathogènes entériques chez tous les patients avec SII.
- ❍ D. On déconseille la coloscopie de routine sans signe d'alarme chez les patients avec SII de moins de 45 ans.
- ❍ E. On recommande une stratégie de diagnostic positive par rapport à une stratégie de diagnostic par exclusion pour réduire le délai de mise en route d'un traitement.

Question 2

1 seule réponse fausse

Quelle est la proposition fausse parmi les recommandations de l'*American College of Gastroenterology* sur le traitement du SII ?

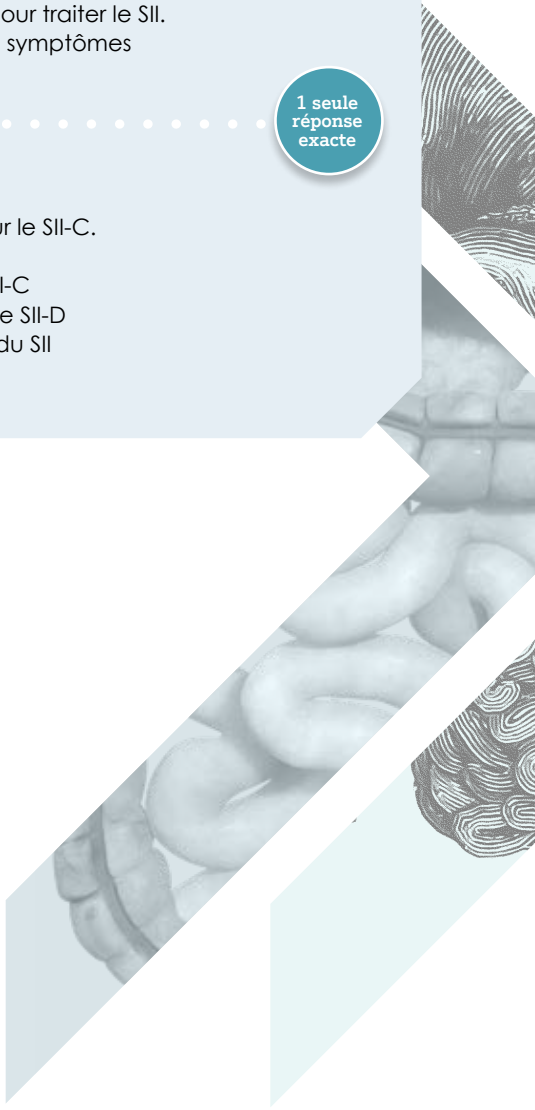
- ❍ A. Le régime pauvre en FODMAPs qui a une efficacité sur les symptômes globaux doit comporter 3 phases et si possible être réalisé avec l'aide d'une diététicienne.
- ❍ B. On suggère l'utilisation de fibres solubles pour traiter les symptômes globaux du SII-C.
- ❍ C. On suggère l'utilisation de menthe poivrée pour traiter les symptômes globaux du SII.
- ❍ D. On suggère l'utilisation d'antispasmodiques à effet anticholinergique pour traiter le SII.
- ❍ E. On déconseille l'utilisation de produits à base de PEG pour soulager les symptômes globaux du SII-C.

Question 3

1 seule réponse exacte

Parmi les traitements suivants recommandés par l'*American College of Gastroenterology* lequel est disponible en France ?

- ❍ A. La lubiprostone, analogue de la prostaglandine E1, secrétagogue, pour le SII-C.
- ❍ B. Le linaclotide, agoniste de la guanylate cyclase pour le SII-C
- ❍ C. Le tegaserod, agoniste des récepteurs 5-HT4 de la serotonine pour le SII-C
- ❍ D. L'eluxadoline agoniste mu- kappa et antagoniste delta-opioïdes pour le SII-D
- ❍ E. L'amitriptyline, antidépresseur tricyclique pour les symptômes globaux du SII



➔ Gestion des antiagrégants et anticoagulants en endoscopie (recommandations BSG/ESGE 2021)

Olivier GRONIER (Strasbourg)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi ces procédures, laquelle justifie de discuter un arrêt de l'aspirine ?

- ❍ A. Ligature de varices œsophagiennes
- ❍ B. Dissection sous-muqueuse colique
- ❍ C. Sphinctérotomie endoscopique
- ❍ D. Dilatation œsophagienne
- ❍ E. Ampullectomie

Question 2

1 seule réponse fausse

Concernant la prise au long cours d'aspirine en prévention secondaire, laquelle de ces propositions est fausse ?

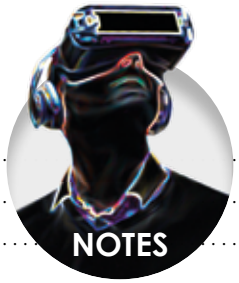
- ❍ A. L'aspirine réduit à long terme les événements vasculaires d'environ un tiers
- ❍ B. Son interruption est associée à un risque trois fois plus élevé de maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires
- ❍ C. 70 % des événements cardio-vasculaires surviennent dans les 7 à 10 jours suivant l'interruption
- ❍ D. Un arrêt d'une durée inférieure à 7 jours est sans conséquence
- ❍ E. L'aspirine réduit le risque de décès d'origine cardio-vasculaire d'environ 20 %

Question 3

1 seule réponse exacte

Parmi ces procédures endoscopiques, laquelle est à faible risque hémorragique ?

- ❍ A. Mucosectomie duodénale
- ❍ B. Ampullectomie
- ❍ C. Pose de prothèse biliaire sans sphinctérotomie
- ❍ D. Dilatation œsophagienne hydrostatique
- ❍ E. Pose de gastrostomie


NOTES

Prévention du risque de thrombose au cours des MICI

Mathurin FUMERY

Service hépatogastroentérologie, Registre EPIMAD, Peritox UMR I0-1 - CHU Amiens Picardie - Rond-point du Pr Cabrol - 80054 AMIENS

Mathurinfumery@gmail.com

LIENS D'INTÉRÊTS

Abbvie, Ferring, Janssen, MSD, Takeda, Celgene, Gilead, Galapagos Pfizer, Tillots, Sandoz, Amgen, Celltrion, Biogen, Boehringer.

MOTS-CLÉS

MICI, thromboses, prévention

ABRÉVIATIONS

MC : maladie de Crohn ; RCH : rectocolite hémorragique ; MICI : maladies inflammatoires chroniques intestinales ; MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; AOD : anticoagulants oraux directs ; AVC : accident vasculaire cerebral ; EP : embolie pulmonaire ; TVP : thrombose veineuse profonde.

Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), comme les autres maladies inflammatoires systémiques, sont associées à un sur-risque d'évènements thromboemboliques veineux et artériels. Ce risque est élevé, notamment pendant les périodes d'activité de la maladie. Malgré l'accumulation des données scientifiques, ce risque reste insuffisamment reconnu et donc insuffisamment pris en charge. Les patients atteints d'une MICI ont plusieurs facteurs qui influencent les mécanismes physiopathologiques de thrombose veineuse tels que décrits par la « Triade de Virchow » : la stase veineuse (e.g. alitement), les lésions endothéliales (e.g. chirurgie ou cathéter) et l'hypercoagulabilité (e.g. infection, thrombocytose, hyperhomocysteinemie). Par ailleurs, l'inflammation systémique joue un rôle important dans la physiopathologie complexe de l'athérosclérose, responsable d'événements thrombotiques artériels. Enfin, il a été montré que certains traitements des MICI pouvaient influencer le risque thrombotique veineux ou artériel.

Récemment un groupe d'experts internationaux a proposé des recommandations pour la prévention du risque thrombotique veineux ou artériel chez les patients atteints de MICI (1). L'objectif ici est de faire la synthèse de ces recommandations.

Risque de maladie thromboembolique veineuse

Plusieurs études en population, essentiellement issues de base de données médico-administratives, ont évalué le risque de MTEV chez les patients atteints de MICI. Deux méta-analyses ont fait la synthèse de ces données. Yuhara *et al.* ont inclus 11 de ces études, et observaient un risque relatif (RR) de 2,20 (IC 95 % 1.83–2.65) (2). Ce sur-risque était observé à la fois dans la rectocolite hémorragique (RCH) (RR 2,57, IC95 % 2,02-3,28) et dans la maladie de Crohn (MC) (RR 2,12, IC 95% 1,40-3,20). Une autre méta-analyse de 10 études portant à la fois sur des patients hospitalisés et ambulatoires observait aussi un **risque doublé de MTEV** (RR 1,96, IC95 % 1,67-2,30) (3). Chez les patients hospitalisés le risque de MTEV était plus élevé chez les patients atteints de RCH que de MC.

Plusieurs facteurs de risque héréditaires et acquis doivent être recherchés chez les patients atteints de MICI afin d'avoir une évaluation globale du risque de MTEV. Celle-ci est importante puisque les stratégies de prévention et de traitement dépendront de cette évaluation. Bon nombre de ces facteurs de risque sont transitoires (poussée, hospitalisation, chirurgie, etc.) et justifient donc une réévaluation régulière. Ces différents facteurs sont détaillés dans le **tableau 1**. Ils peuvent être majeurs ou mineurs, provoqués ou non, transitoires (e.g. chirurgie) ou persistants (e.g. syndrome des antiphospholipides). Par exemple, lorsqu'un événement thromboembolique

Tableau 1 : Facteurs de risque thromboemboliques veineux d'après Olivera PA *et al.* Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2021

Facteurs de risques majeurs	- Néoplasie évolutive - Chirurgie récente (dans les 3 mois) avec anesthésie générale >30min - Traumatisme des membres inférieurs - Thrombophilie à haut risque (syndrome des antiphospholipides, déficit en antithrombine) - Immobilisation hospitalière pour affection médicale aigue > 3 jours
Facteurs de risques mineures	- Chirurgie récente (dans les 3 mois) avec anesthésie générale pendant <30min - Cathéter veineux - Âge supérieur 65 ans - Grossesse et 2 premiers mois du post-partum - Contraceptifs oraux contenant des œstrogènes - Traitement hormonal substitutif - Thrombophilie à faible risque (mutation du facteur V de Leiden, mutation du gène de la prothrombine) - Antécédents thromboemboliques veineux - Hyperhomocystéinémie - Obésité - Vols long-courriers

veineux est provoqué par un facteur de risque transitoire majeur, le risque de récidive est faible lorsque le facteur de risque a disparu, et une anticoagulation à long terme n'est pas justifiée. En cas de persistance d'un facteur de risque majeur (e.g. cancer), le risque reste élevé tant que le facteur est présent et, par conséquent, l'anticoagulation devra être poursuivie (1). Il faut noter que les MICI ne sont pas associées aux thrombophilies génétiques (e.g. mutation du facteur V de Leiden, mutation G20210A de la prothrombine, mutation de MTHFR) ou acquises (4). De ce fait, **une recherche de ces anomalies ne doit pas être systématiquement proposée**, à l'exception de la survenue d'un événement thromboembolique veineux non provoqué chez un patient en rémission et sans facteurs de risque.

L'activité de la maladie joue un rôle important dans le risque de MTEV. Dans une vaste étude de cohorte réalisée au Royaume-Uni (comparant 13 756 patients atteints de MICI et 71 672 témoins), les patients atteints de MICI avaient un risque de MTEV trois fois plus élevé que la population générale (5). Ce risque était plus important pendant les périodes de poussées (HR 8,4, IC95 % 5,5-12,8) que pendant les périodes de rémission (HR 2,1, IC95 % 1,6-2,9). Alors que le risque absolu de MTEV chez les patients actifs était plus élevé pendant les périodes d'hospitalisation, le risque relatif pendant les poussées était plus important pendant les périodes ambulatoires (HR 15,8, IC95 % 9,8-25,5) que pendant les hospitalisations (HR 3,2, IC95 % 1,7-6,3). Dans une étude de cohorte monocentrique, deux tiers des patients atteints de MICI avec un antécédent d'événement thrombotique avaient une maladie active au moment de l'événement. Le risque de MTEV au cours des hospitalisations est plus important chez les patients atteints MICI que dans la population non-MICI. Par ailleurs ces événements sont associés à des séjours hospitaliers plus longs, des coûts d'hospitalisation plus élevés et surtout à une mortalité supérieure chez les patients avec une MICI (OR 2,50, IC95 % 1,83–3,43) (6).

Prévention du risque de MTEV

Dans l'étude anglaise citée plus haut, les patients atteints de MICI hospitalisés présentaient un risque plus élevé de MTEV que la population générale, même pendant les périodes de rémission (HR 1,7, IC95 % 1,1–2,9) (5). Cela implique que **tous les patients atteints de MICI hospitalisés, actif ou en rémission, devraient bénéficier d'une thromboprophylaxie**, celle-ci étant associée à un risque significativement plus faible de MTEV (HR 0,46 IC95 % 0,22-0,97). Les recommandations déjà disponibles proposent plutôt une prévention médicamenteuse que mécanique, car celle-ci semble plus efficace pour prévenir l'embolie pulmonaire (EP) et la thrombose veineuse profonde (TVP) symptomatique. Les molécules à privilégier sont les HBPM et le fondaparinux, inhibiteur synthétique et sélectif du Facteur X activé (Xa) (commercialisé sous le nom d'ARIXTRA®). Comparativement à l'HNF, les HBPM et le fondaparinux ont été associés à des taux plus faibles d'EP, de TVP symptomatique, de complications hémorragiques et de thrombopénie induite par l'héparine. Au moins trois essais randomisés contrôlés ont comparé les anticoagulants oraux directs (AOD) aux HBPM en prévention chez les patients hospitalisés en médecine. Alors que les AOD ne présentaient aucun bénéfice clinique, un risque hémorragique supérieur aux HBPM était observé. Ainsi, les AOD ne sont pas recommandés en prévention primaire de la MTEV chez les patients hospitalisés atteints de MICI (1).

Une prévention thromboembolique prolongée systématique n'est pas recommandée au-delà de la sortie de l'hôpital. Cependant, des études en chirurgie ont bien montré que le risque de MTEV pouvait persister après la sortie de l'hôpital et un sous-groupe de patients pourraient bénéficier d'une prévention prolongée. Dans une étude de cohorte rétrospective ayant analysé 872 122 hospitalisations de patients atteints de MICI, 91 % des réadmissions dues à une MTEV étaient survenues dans les 60 jours après la sortie (7) ; ce risque étant le plus élevé dans les 10 premiers jours après la sortie. Les facteurs associés à une réadmission pour MTEV étaient l'âge, la présence de comorbidités, d'antécédents de MTEV, la nécessité d'une endoscopie à l'admission, une infection à *Clostridium difficile* ou un retour à domicile *via* un soin de suite ou une hospitalisation à domicile. Dans une étude de cohorte rétrospective ayant inclus 24 182 patients opérés d'une MICI, 2,5 % présentaient une MTEV dans les 30 jours et la moitié de ces événements survenaient après la sortie (8). Certaines sociétés savantes de chirurgie recommandent donc une prévention thromboembo-

lique après chirurgie abdominale chez certains patients atteints de MICI à haut risque de MTEV (9). Le rapport coût/efficacité de cette stratégie reste cependant débattu dans la littérature.

Finalement, **il est proposé par le consensus international une prévention thromboembolique pendant 2 à 8 semaines après la sortie d'hospitalisation chez les patients à très haut risque de MTEV** (1). L'identification de ces patients est donc essentielle en pratique. Un modèle, qui comprend l'âge > 45 ans, des admissions multiples, un séjour en soins intensif, une durée d'hospitalisation > 7 jours et la présence d'un cathéter central, a été développé pour identifier les patients à très haut risque. En limitant la prévention thromboembolique chez les patients à haut risque identifiés par ce score, les auteurs ont conclu que le traitement pouvait être évité chez 92 % des patients après la sortie (10). Ce modèle devra cependant être validé dans une étude indépendante.

La question de la prévention thromboembolique en ambulatoire reste difficile en pratique clinique. Une MICI modérée à sévère doit être considérée comme un facteur de risque de MTEV en présence de signes cliniques d'activité et de marqueurs objectifs d'inflammation. Dans l'étude anglaise citée plus haut, le risque relatif de MTEV pendant une poussée (par rapport à celle de la population générale) était plus élevé pendant les périodes ambulatoires (HR 15,8, IC95 % 9,8–25,5) que pendant les hospitalisations (HR 3,2, IC95 % 1,7-6,3) (5). Une étude de cohorte multicentrique autrichienne ayant inclus 2 784 patients atteints de MICI, 78 % des événements thromboemboliques s'étaient produits en ambulatoire (11). De plus, pour 77 % d'entre eux, aucun facteur de risque classique n'était mis en évidence alors que 61 % avaient une maladie active. Cependant, il faut noter que dans l'étude anglaise, l'incidence de la MTEV pendant les poussées était beaucoup plus faible pendant les périodes ambulatoires que pendant les périodes d'hospitalisation (6,4 contre 37,5 pour 1 000 pour 1 000 personnes-années) (5). **Étant donné que le risque absolu de MTEV reste faible chez les patients ambulatoires, l'utilisation d'une prévention thromboembolique n'est pas recommandée en l'absence de facteurs de risque**. Il semble d'ailleurs qu'une prévention thromboembolique n'était pas coût-efficace chez les patients avec une MICI ambulatoire active (12). En revanche, **les patients avec une maladie active en ambulatoire présentant des facteurs de risque majeurs ou de multiples facteurs de risque pourraient bénéficier d'une prévention thromboembolique jusqu'à ce que le facteur provoquant transitoire disparaisse (c'est-à-dire une rémission).** Cette approche pourrait être particulièrement pertinente chez les patients ayant des antécédents de MTEV lors d'une poussée. En effet, après un premier épisode de MTEV, les patients atteints de MICI présentaient un risque plus élevé de récidive que les patients sans MICI (HR 2,5, IC95 % 1,4–4,2) (13). Une prévention thromboembolique doit donc être discutée au cas par cas chez les patients avec une MICI active ambulatoire.

Il est bien montré que la tolérance de la prévention thromboembolique chez les patients atteints de MICI est identique à celle de la population générale. Une méta-analyse publiée en 2007 confirmait que l'utilisation d'héparine au cours de la RCH active n'était pas associée à un risque accru d'événements indésirables (14). Chez les patients présentant un risque hémorragique élevé ou une contre-indication à la prévention thromboembolique, la prophylaxie mécanique (en particulier la compression pneumatique intermittente) sera proposée (1).

Risque d'événements artériels au cours des MICI

L'inflammation systémique est un facteur de risque connu d'athérosclérose. **Les patients atteints de MICI ont un risque légèrement accru de thrombose artérielle** alors que les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, tels que le diabète, le tabagisme, l'hyperlipidémie, l'obésité et l'hypertension, ne sont pas plus fréquents que dans la population générale. Dans une méta-analyse ayant inclus neuf études observationnelles, un sur-risque d'accident vasculaire cérébral (AVC), de cardiopathie ischémique, de thrombose artérielle périphérique et d'ischémie mésentérique était observé avec un risque relatif global de 1,28 (IC95 % 1,16-1,42) (3). Dans une étude en population danoise, la prévalence des maladies cardiovasculaires était significativement plus élevée chez les patients atteints de MICI (13,2 % contre 10,9 % ; p=0,009) (15). Une autre étude de cohorte danoise confirmait un sur-risque d'infarctus du myocarde, d'AVC mais surtout de mortalité cardiovasculaire (RR 1,35, IC95 % 1,25-1,45) (16) chez les patients atteints de MICI. Notamment pendant les périodes d'activité de la maladie. Dans une étude issue des données de l'assurance maladie française, Kirchgesner *et al.* observaient une augmentation significative du risque d'événements artériels (taux d'incidence standardisé (SIR) 1,19, IC95 % 1,16-1,22) (17). Le risque était plus élevé chez les patients atteints de la MC que chez les patients atteints de RCH (SIR 1,35, IC95 % 1,30-1,41 *versus* 1,10, IC95 % 1,06-1,13). Les périodes d'activité étaient associées à un risque accru d'événements chez les patients atteints de MC (HR 1,74, IC95 % 1,44-2,09) et de RCH (HR 1,87, IC95 % 1,58-2,22).

Le risque artériel semble être différent entre les hommes et les femmes. Dans une méta-analyse, Singh *et al.* observaient un risque d'AVC significativement plus élevé chez les patientes atteints de MICI (OR 1,28, IC95 % 1,17-1,41). Ce sur-risque n'était pas observé chez les hommes (OR 1,11, IC95 % 0,98-1,25) (18). De plus, le risque relatif d'AVC était plus élevé chez les jeunes patients (<40–50 ans) (OR 1,84, IC95 % 1,28-2,66) que chez les patients les plus âgés (OR 1,11, IC95 % 1,02–1,21). La sévérité de la maladie chez les patients les plus jeunes et l'augmentation du risque absolu chez les patients plus âgés pourraient expliquer ces résultats. Comme pour l'AVC, le risque accru de cardiopathie ischémique chez les patients atteints de MICI n'était observé que chez les femmes (OR 1,26, IC95 % 1,18-1,35). Ces différences de risque entre les femmes et les hommes pourraient s'expliquer par des phénomènes hormonaux. De plus, l'incidence plus élevé d'évènements cardiovasculaires chez les hommes pourrait masquer l'impact de la MICI.

Comme pour l'AVC et la cardiopathie ischémique, **il existe une augmentation du risque de thrombose artérielle périphérique et d'ischémie mésentérique au cours des MICI**. Dans une étude de cohorte nationale

taïwanaise, une augmentation du risque d'événements thrombotique périphérique était observé chez les patients atteints de MICI (HR 1,24, IC95 % 1,22-1,37) (19). Dans une étude de cohorte nationale française plus récente, ce risque était significativement augmenté chez les patients avec une MICI (SIR 1,27, IC95 % 1,17-1,37) et était significativement plus élevé chez les patients atteints de la MC, contrairement à ceux atteints de RCH. Chez les patients atteints de la MC, le risque relatif était le plus élevé chez les moins de 35 ans (SIR 3,04, IC95 % 1,45–4,63) et ce risque diminuait ensuite avec l'âge (17). Dans une méta-analyse ayant inclus 2 études, un risque accru d'ischémie mésentérique était observé (RR 3,46, IC95 % 1,78–6,71) (3). Plus récemment, une étude nationale taiwanaise rapportait aussi ce sur-risque (HR 6,33, IC95 % 4,75-8,43) (20). Comparativement à la MC, ce risque était deux fois plus élevé au cours de la RCH.

Prévention du risque d'événements artériels au cours des MICI

Dans la population générale, l'élévation des marqueurs inflammatoires, en particulier la CRP, est associée à un risque accru d'infarctus de myocarde. L'activité de la maladie doit être considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire modifiable et **un contrôle strict de l'inflammation pourrait réduire le risque d'événements artériels et veineux** (1). La prévention du risque vasculaire, qu'il soit veineux ou artériel, est un argument supplémentaire pour viser une rémission profonde au cours de la MC et de la RCH. De même, les facteurs de risques cardiovasculaires traditionnels tels que l'hypertension, le diabète, la dyslipidémie, le tabagisme, les antécédents familiaux et l'obésité doivent être systématiquement recherchés. D'autres facteurs influençant le risque cardiovasculaire doivent être recherchés comme une corticothérapie, une insuffisance rénale chronique, une maladie inflammatoire associée, ou encore un antécédent de ménopause précoce. Des facteurs biologiques, tels qu'un taux de CRP élevée, une hyperhomocystéinémie ou des anticorps anti-phospholipides augmentent encore le risque vasculaire. Plusieurs modèles ont été proposés pour évaluer le risque cardiovasculaire individuel. Cependant, aucun d'entre eux n'a été développé spécifiquement dans la population MICI. De plus, ils ne sont pas performants chez les patients de < 40 ans à haut risque (1).

Le sevrage tabagique et la perte de poids sont deux éléments essentiels de la prévention du risque veineux et artériels. Les patients les plus à risque doivent être orientés vers leur médecin généraliste et/ ou un cardiologue ou un spécialiste en médecine vasculaire pour le dépistage et le contrôle de ses facteurs de risque. Alors qu'elle est indiquée en prévention secondaire, l'aspirine en prévention primaire n'est pas recommandée, et cela même dans les populations à haut risque en raison d'un rapport bénéfice-risque incertain (1).

Impact des traitements des MICI sur le risque de MTEV

Les données observationnelles accumulées jusqu'à aujourd'hui ne montrent aucun sur-risque thrombotique chez les patients atteints de MICI traités par 5ASA ou thiopurines (1). À l'inverse, ces deux molécules semblent limiter l'agrégation plaquettaire. Le méthotrexate peut augmenter les taux d'homocystéine en l'absence de supplémentation en folate, ce qui pourrait théoriquement augmenter le risque de MTEV (21). Une supplémentation en folates doit donc être proposée systématiquement.

À l'inverse, les corticoïdes sont associés à une augmentation du risque d'événements thrombotiques veineux chez les patients atteints de MICI. Dans une étude rétrospective américaine (23), les taux de MTEV dans les 12 mois suivant une prescription de corticoïdes, de biothérapies ou de biothérapie plus corticoïdes étaient respectivement de 2,25 %, 0,44 % et 2,49 %. Une biothérapie seule était associée à une réduction de 80 % du risque de MTEV par rapport à la corticothérapie. Plus la dose de corticoïdes était importante, plus le risque augmentait. Une méta-analyse publiée en 2018 ayant inclus un total de 40 083 patients atteints de MICI, les corticoïdes étaient associés à un risque doublé de MTEV (24). Il convient de noter que l'utilisation de corticoïdes ne pourrait être qu'un marqueur de l'activité de la maladie (1). La démonstration d'une relation causale de certitude entre corticoïdes et ces événements est attendue.

Le TNF étant impliqué dans l'activation de la coagulation, les anti-TNF pourraient prévenir la formation de thrombus, en plus de leur action sur l'activité de la maladie. La réduction du risque de MTEV chez les patients traités par anti-TNF comparativement à un traitement par corticoïdes a été rapporté plus haut. Ces résultats ont d'ailleurs été confirmé dans une méta-analyse de 3 études (OR 0,27, IC95 % 0,11-0,67) (24). L'impact des immunosuppresseurs et des anti-TNF sur le risque de MTEV chez les patients atteints de MICI a été comparé dans une étude de cohorte rétrospective (25). Alors que dans la population globale il n'existait pas de différence entre les deux groupes, **une réduction du risque était observée chez les patients traités par anti-TNF au cours de la MC** (HR 0,62, IC95 % 0,44-0,86) et chez les patients de moins de 45 ans (HR 0,55, IC95 % 0,34-0,87).

À ce jour, il est considéré que le vedolizumab ou l'ustekinumab ne sont pas associés à un sur-risque de MTEV. Une étude avait pourtant rapporté une incidence accrue d'EP chez les patients traités par vedolizumab comparativement aux anti-TNF. Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence compte tenu du faible nombre d'événements ainsi qu'à une exposition plus fréquente aux corticoïdes dans le groupe vedolizumab. Les données à long terme des essais cliniques, ainsi que les études de vraie vie, ne rapportent aucun signal négatif pour ces deux molécules.

Une étude récente a rapporté une augmentation dose-dépendante du risque de MTEV chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde avec facteurs de risque cardiovasculaire traités par tofacitinib. L'étude ORAL surveillance (NCT02092467) est une étude randomisée ouverte ayant pour objectif de comparer la tolérance du tofacitinib à celle des anti-TNF chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère réfractaires au méthotrexate, âgés de plus de 50 ans, et avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire. En février 2019, a été rapporté un sur-risque d'EP (HR 5,96, IC95 % 1,75-20,33) et de mortalité (HR 3,28, IC95 % 1,55-6,95) chez les patients recevant du tofacitinib 10 mg x 2/j.

Au cours du traitement par tofacitinib 10 mg x 2/j, l'incidence de l'EP et la mortalité étaient plus élevées chez les patients avec facteurs de risque de MTEV. Sur la base de ces résultats, l'ANSM communiquait en avril 2021, sur l'augmentation dose-dépendante du risque de MTEV chez les patients traités par tofacitinib. L'ANSM recommandait d'utiliser avec prudence le tofacitinib chez les patients présentant des facteurs de risque de MTEV quelle que soit l'indication et la posologie. Par ailleurs, l'utilisation du tofacitinib 10 mg x 2/j en traitement d'entretien chez les patients atteints de RCH présentant des facteurs de risque de MTEV n'était pas recommandée, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique.

Il faut noter que dans les essais pivots ayant évalué le tofacitinib dans la RCH, ainsi que dans les études d'extension (29), un seul patient a développé une TVP et quatre une EP parmi les 1 157 patients concernés. Tous les évènements étaient survenus au cours de l'étude d'extension, après au moins 7 mois de traitement et uniquement chez des patients recevant la dose de 10 mg x 2/j. Tous ces patients présentaient au moins un facteur de risque de MTEV (e.g. obésité, traitement hormonal substitutif, antécédent de MTEV). Au cours des phases d'induction et d'entretien des essais OCTAVE, quatre patients traités par placebo ont développé une MTEV. Dans la cohorte globale, les taux d'incidence d'EP chez tous les patients exposés au tofacitinib (2 403 patients-années d'exposition) était de 0,16/100 patients-années, alors que chez les patients exposés à la dose de tofacitinib 10 mg x 2/j (1 808 patients-années d'exposition), il était de 0,21/100 patients-années. Ces incidences sont finalement similaires à celles rapportées jusqu'alors dans la population RCH. Compte tenu de ces résultats, le consensus international d'experts récent considère que le risque de MTEV ne semble pas être augmenté chez les patients atteints de RCH traités par tofacitinib (1). Le potentiel sur-risque de MTEV au cours d'un traitement par tofacitinib doit cependant être connu de la communauté médicale. Une stratégie individuelle basée sur les différents facteurs de risque de MTEV présents doit donc être proposé. De même, la dose de 5 mg x 2/j devrait être privilégiée à chaque fois que cela est possible. Chez les patients avec perte de réponse au cours d'un traitement d'entretien à 5 mg x 2/j. Une optimisation à 10 mg x 2/j pourra être proposée aux patients sans facteurs de risque de MTEV et sans alternative thérapeutique.

Impact des traitements des MICI sur le risque artériel

Dans une étude de cohorte nationale en population danoise (22), alors que les patients atteints de MICI présentaient un sur-risque de cardiopathie ischémique, les patients traités par 5-ASA (après ajustement sur l'utilisation de corticoïdes) avaient un risque significativement plus faible (IRR 1,16 *versus* 1,36 ; P = 0,02). Plus la durée d'exposition au 5ASA était longue, plus le risque de cardiopathie ischémique était faible, et redevenait comparable aux patients sans MICI. L'effet « cardioprotecteur » du 5-ASA pourrait s'expliquer par le fait que l'acide salicylique est sa principale fraction active. Il faut tout de même garder en mémoire que dans cette étude, les modalités de prise en compte de l'activité de la maladie sont critiquables. Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour confirmer l'effet « cardioprotecteur » du 5-ASA, et les preuves actuelles sont insuffisantes pour recommander son utilisation chez les patients atteints d'une MICI en prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire (1).

À l'inverse et comme en rhumatologie, les corticoïdes semblent également être associés à un risque accru d'événements thrombotiques artériels. Différentes études ont montré un sur-risque d'AVC ou de cardiopathie ischémique chez les patients traités par corticoïdes. Là aussi, il ne faut pas oublier que l'utilisation de corticoïdes ne pourrait être qu'un marqueur de l'activité de la maladie (1).

Comme pour la MTEV, ***les anti-TNF sont associés à un risque réduit d'événements artériels chez les patients atteints de MICI***. Dans une étude américaine (26) évaluant les risques de mortalité au cours de la MC, le risque de décès était significativement plus faible chez les patients traités par anti-TNF que chez les patients sous corticoïdes (OR 0,78, IC95 % 0,65-0,93). Les anti-TNF étaient également associés à une diminution des événements cardiovasculaires (OR 0,68, IC95 % 0,55-0,85). Dans une étude issue de la base SNIIRAM, les patients exposés aux anti-TNF présentaient un risque plus faible d'événements artériels (HR 0,79, IC95 % 0,66-0,95). Une méta-analyse ayant inclus 24 études confirmait que l'exposition aux biologiques chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire digestive, articulaire ou encore cutanée était associée à une réduction de 30 % du risque d'événements cardiovasculaires (OR 0,70, IC95 % 0,59-0,82) (27). Il existe peu de données concernant l'impact du vedolizumab et de l'ustekinumab sur le risque artériel au cours des MICI. Les données issues des essais cliniques et des phases IV ne montrent aucun signal. Concernant l'ustekinumab, une méta-analyse a évalué le risque d'évènements artériels chez les patients atteints de psoriasis et n'a rapporté aucun sur-risque significatif. Cependant, une étude cas-témoin récente suggérait qu'un traitement par ustekinumab était associé à un risque accru d'événements artériels chez les patients atteints de psoriasis avec un risque cardiovasculaire élevé (28). Cette observation sera à confirmer et sa pertinence chez les patients atteints de MICI reste incertaine.

Le tofacitinib étant associé à l'apparition d'anomalies du bilan lipidique, l'hypothèse d'un sur-risque d'événements artériels a été soulevée. Cependant, les modifications observées sont faibles et transitoires, avec un rapport HDL/LDL restant généralement normal. Une analyse *post hoc* du programme OCTAVE dans la RCH rapportait un taux d'incidence des événements artériels similaires à ceux rapportés sous anti-TNF. Dans une méta-analyse récente, aucun sur-risque n'était identifié chez les patients MICI traités inhibiteurs de JAK (30). Une autre méta-analyse (31) incluant 29 essais cliniques chez des patients atteints de maladies inflammatoires digestives et extra-digestives, le tofacitinib n'était pas associé à un sur-risque d'évènements artériels (OR 1,07, IC à 95 % 0,49 à 2,34), MACE (OR 1,54, IC95 % 0,42- 5,59).

Le consensus international considère donc que le tofacitinib n'est pas associé à un risque accru d'événements thrombotiques artériels chez les patients atteints de RCH. Il faut noter que depuis ces recommandations, l'ANSM a publié une lettre aux professionnels de santé suite à la communication des premiers résultats de l'essai ORAL surveillance citée plus haut. En effet, dans cette étude incluant des patients atteints

de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une augmentation de l'incidence des infarctus du myocarde a été observée en comparaison aux anti-TNF.

Conclusion

Les patients atteints de MICI présentent un sur-risque d'évènements thrombotiques veineux et artériels, potentiellement graves et liés à l'activité de la maladie. La prévention de ces complications devrait faire partie intégrante de la prise en charge globale de ces patients par les gastroentérologues en coopération étroite avec le médecin traitant. Ces récentes recommandations internationales aideront les gastroentérologues à mieux reconnaître et à prendre en charge ces risques mais soulignent aussi l'intérêt de nouvelles études à haut niveau de preuve notamment avec l'arrivée de nouvelles molécules à court et moyen terme.

Références

1. Olivera PA, Zuily S, Kotze PG *et al.* International consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in patients with inflammatory bowel disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021;27:1-17.
2. Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, *et al.* Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37: 953-962.
3. Fumery M, Xiaocang C, Dauchet L, *et al.* Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: a metaanalysis of observational studies. J Crohns Colitis 2014;8 : 469-79.
4. Papa A, Danese S, Grillo A, *et al.* Review article: Inherited thrombophilia in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2003;98 : 1247-51.
5. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. Lancet 2010 ;375: 657-63.
6. Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. Am J Gastroenterol 2008; 103: 2272-80.
7. Faye AS, Wen T, Ananthakrishnan AN *et al.* Acute Venous Thromboembolism Risk Highest Within 60 Days After Discharge From the Hospital in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18:1133-1141.e3.
8. Benlice C, Holubar SD, Gorgun E, *et al.* Extended Venous Thromboembolism Prophylaxis After Elective Surgery for IBD Patients: Nomogram-Based Risk Assessment and Prediction from Nationwide Cohort. Dis Colon Rectum. 2018;61:1170-1179.
9. Fleming F, Gaertner W, Ternent CA, *et al.* The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guideline for the Prevention of Venous Thromboembolic Disease in Colorectal Surgery. Dis Colon Rectum. 2018;61:14-20.
10. McCurdy JD, Israel A, Hasan M *et al.* A clinical predictive model for post-hospitalisation venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2019;49:1493-1501.
11. Papay P, Miehsler W, Tilg H, *et al.* Clinical presentation of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2013;7:723-9.
12. Nguyen GC, Sharma S, *et al.* Feasibility of venous thromboembolism prophylaxis during inflammatory bowel disease flares in the outpatient setting: a decision analysis. Inflamm Bowel Dis. 2013;19:2182-9.
13. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, *et al.* Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. Gastroenterology 2010;139:779-87.
14. Shen J, Ran ZH, Tong JL, Xiao SD. Meta-analysis: The utility and safety of heparin in the treatment of active ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26:653-63.
15. Aarestrup J., Jess T., Kobylecki C.J., Nordestgaard B.G., Allin K.H. Cardiovascular risk profile among patients with inflammatory bowel disease: a population-based study of more than 100 000 individuals. J. Crohns Colitis. 2019;13:319-323.
16. Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, *et al.* Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death–a Danish nationwide cohort study. PLoS One 2013;8:56944.
17. Kirchgesner J, Beaugerie L, Carrat F, *et al.* Increased risk of acute arterial events in young patients and severely active IBD: a nationwide French cohort study. Gut . 2018;67:1261-1268.
18. Singh S, Singh H, Loftus EV Jr, *et al.* Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:382-93.
19. Lin TY, Chen YG, Lin CL, *et al.* Inflammatory bowel disease increases the risk of peripheral arterial disease: a nationwide cohort study. Medicine. 2015;94:e238.
20. Tsai MS, Lin CL, Chen HP, *et al.* Long-term risk of mesenteric ischemia in patients with inflammatory bowel disease: a 13-year nationwide cohort study in an Asian population. Am J Surg. 2015;210:80-6.
21. van Ede AE, Laan R, Blom HJ, *et al.* Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2002;41(6):658-65.
22. Rungoe C, Basit F, Ranthe MF, *et al.* Risk of ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide danisch cohort study. Gut 2014;62:689-94.
23. Higgins PD, Skup M, Mulani PM, *et al.* Increased risk of venous thromboembolic events with corticosteroid vs biologic therapy for inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13:316-21.
24. Sarlos P, Szemes K, Hegyi P, *et al.* Steroid but not Biological Therapy Elevates the risk of Venous Thromboembolic Events in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. J Crohns Colitis. 2018;12:489-498.
25. Desai RJ, Gagne JJ, Lii J, *et al.* Comparative risk of incident venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease initiating tumour necrosis factor-α inhibitors or nonbiologic agents: a cohort study. CMAJ. 2017;189:E1438-E1447.
26. Lewis JD, Scott F, Bressinger C, *et al.* Increased mortality rates with prolonged corticosteroid therapy when compared with antitumor necrosis factor-α-directed therapy for inflammatory bowel disease. Am. J. Gastroenterol.2018;113:405-417.
27. Kirchgesner J, Nyboe Andersen N, Carrat F, *et al.* Risk of acute arterial events associated with treatment of inflammatory bowel diseases: Nationwide French cohort study. Gut. 2020;69:852-858.
28. Poizeau F, Nowak E, Kerbrat S, *et al.* Association Between Early Severe Cardiovascular Events and the Initiation of Treatment With the Anti-Interleukin 12/23p40 Antibody Ustekinumab. JAMA Dermatol. 2020;156:1208-1215.
29. Sandborn WJ, Panes J, Sands B *et al.* Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme. Aliment. Pharmacol. Ther. 2019;50:1068-1076.
30. Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, *et al.* Safety of janus kinase inhibitors in patients with inflammatory bowel diseases or other immune-mediated diseases: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology.2020;158:1554-1573. e12.
31. Xie W, *et al.* Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Ann. Rheum. Dis. 2019;78:1048-1054.

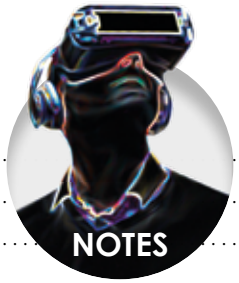
Tableau 2 : Principales recommandations issues du consensus international 2021 d'après Olivera PA *et al.* Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2021

Un dépistage des facteurs de risque de maladie thromboembolique veineux doit être réalisé chez les patients atteints de MICI (hors bilan biologique de thrombophilie)
Une prévention thromboembolique doit être administrée à tous les patients atteints de MICI hospitalisé, quel qu'en soit la cause et maintenu pendant toute l'hospitalisation
Une prévention thromboembolique prolongée après la sortie d'hospitalisation ne doit être envisagée que chez les patients présentant des facteurs de risques majeurs d'évènement thromboembolique veineux
En ambulatoire, une prévention thromboembolique doit être envisagée chez les patients avec une maladie active et des facteurs de risque d'évènement thromboembolique veineux
La rémission profonde devrait être la cible thérapeutique pour réduire le risque d'événements thrombotiques
Les facteurs de risque cardiovasculaire doivent être recherchés et corrigés chez les patients atteints de MICI
Le sevrage tabagique doit être encouragé
La supplémentation en folate doit être proposé aux patients traités par méthotrexate pour éviter l'hyperhomocystéinémie
L'exposition aux corticoïdes doit être limité afin de prévenir le risque d'événements artériels et veineux
Alors que le tofacitinib 10 mg 2/j devrait être utilisé comme traitement d'induction (jusqu'à 16 semaines), le tofacitinib 5 mg 2/j doit être préféré dose d'entretien ; chez les patients en échec à la dose d'entretien, une augmentation de la dose à 10 mg 2/j peut être envisagée chez les patients sans facteurs de risque connus de maladie thromboembolique veineux et sans alternative thérapeutique.

5.

Les cinq points forts

- Il existe une augmentation du risque d'événements vasculaires artériels et veineux au cours des MICI. Ce risque est dépendant de l'activité de la maladie.
- Un dépistage des facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse et des facteurs de risque cardiovasculaires doit être réalisé régulièrement chez tous les patients atteints de MICI.
- L'exposition aux corticoïdes doit être limitée afin de prévenir le risque d'événements artériels et veineux. Le sevrage tabagique doit être encouragé.
- Tous les patients atteints de MICI hospitalisés, actifs ou en rémission, doivent bénéficier d'une thromboprophylaxie par HBPM ou fondaparimux maintenue pendant toute l'hospitalisation.
- Hors hospitalisation, une prévention thromboembolique doit aussi être envisagée chez les patients avec une maladie active et des facteurs de risque d'évènement thromboembolique veineux.


NOTES

Recommandations pour le suivi après polypectomie (Recommandations SFED 2021)

Michel ROBASZKIEWICZ

Service d'Hépato-Gastroentérologie - CHU de la Cavale Blanche - 29200 BREST

michel.robaszkiewicz@chu-brest.fr

LIEN D'INTÉRÊTS

Aucun

MOTS-CLÉS

Coloscopie, cancer colorectal, polypes coliques, polypectomie, surveillance

ABRÉVIATIONS

FIT : test immunologique de recherche d'hémoglobine dans les selles

CCR : cancer colorectal

DOCCR : dépistage organisé du cancer colorectal

Introduction

En 2013, la HAS avait associé le Conseil National Professionnel (CNP-HGE) et la Fédération des Spécialistes des Maladies de l'Appareil Digestif (FSMAD) pour définir les modalités de surveillance après polypectomie colique, sur la base de recommandations internationales alors en vigueur et d'une revue de la littérature (1).

La plupart de recommandations internationales émanant des sociétés savantes ont depuis été actualisées (2, 3, 4). Ces actualisations tiennent compte de publications récentes consacrées au risque de néoplasie avancée métachrone après la réalisation d'une coloscopie. Les recommandations publiées en 2021 par la SFED sous l'égide du CNP-HGE (5) correspondent à l'adaptation pour la France, des recommandations européennes établies en 2020 par l'ESGE (2). Les modifications principales concernent les définitions des niveaux de risque de cancer colorectal (CCR) après polypectomie ainsi que les modalités de suivi. Elles intègrent par ailleurs dans la stratégie de surveillance une consultation spécialisée de prévention ainsi que le test immunologique de recherche d'hémoglobine dans les selles (FIT) pour certains patients ayant un faible niveau de risque de CCR après polypectomie. En effet, la SFED et le CNP-HGE ont estimé que certaines recommandations proposées par l'ESGE n'étaient pas transposables directement en France car l'organisation du dépistage organisé du cancer colorectal (DOCCR) y est moins performante que celle mise en place dans la plupart des pays européens. Cette consultation spécialisée de prévention réalisée 5 ans après la coloscopie permet au gastroentérologue d'évaluer les comorbidités et l'espérance de vie du patient et de déterminer les modalités ultérieures de suivi, en fonction de la qualité du programme de DOCCR local et du choix du patient. Le gastroentérologue peut ainsi proposer soit un contrôle par coloscopie, soit un dépistage par le FIT en fonction de la balance bénéfice/risque de chaque attitude.

Objectif des recommandations

Le but des recommandations est d'élaborer un suivi approprié des patients après une coloscopie de référence, afin de trouver un équilibre entre le risque de développement ultérieur d'une néoplasie et la charge de travail, le coût de la coloscopie et ses complications potentielles. Elles visent à orienter les ressources consacrées à la surveillance vers les patients présentant un risque accru de développer une néoplasie avancée après une polypectomie, tout en allégeant de surveillance des patients à faible risque. L'objectif est d'aider la profession à améliorer la qualité des pratiques. Ces recommandations sont complémentaires et indissociables des recommandations sur les critères de qualité de la coloscopie publiés en 2019 (6). Rappelons que l'objectif ultime de la surveillance après une polypectomie colique est de réduire l'incidence et la mortalité du CCR.

Définition des niveaux de risque de néoplasie avancée métachrone après l'ablation de polypes coliques

Dans cette actualisation des recommandations, le risque de néoplasie avancée métachrone après l'ablation de polypes coliques est stratifié en fonction de la taille, de l'histologie et du nombre de polypes réséqués.

Nous ne reprendrons pas tout l'argumentaire qui a permis d'étayer les recommandations de la SFED et du CNP que le lecteur pourra consulter dans le texte publié (5). Une méta-analyse récente postérieure à la rédaction de ces recommandations est venue renforcer cet argumentaire (7). Cette méta-analyse portait sur 12 études ayant inclus plus de 500 000 patients avec une durée moyenne du suivi de 8,5 ans ; les auteurs ont montré que le risque de CCR métachrone et la mortalité liée au CCR étaient significativement plus élevés chez les patients ayant des adénomes à haut risque, et que ce risque était comparable chez les patients avec des adénomes à faible risque et les patients ne présentant pas d'adénomes (tableau 1). Les auteurs de cette méta-analyse concluaient que les modalités de suivi des patients ayant des adénomes à faible risque devaient être identiques à celles des patients sans adénomes.

La SFED et le CNP-HGE ont retenu les critères suivants pour définir les niveaux de risque de CCR après polypectomie :

Les sujets ayant un niveau de risque élevé sont ceux qui ont subi l'exérèse :

- de 5 adénomes ou plus ;
- d'au moins un adénome de taille supérieure ou égale à 10 mm ou en dysplasie de haut grade (y compris pTis) ;
- d'au moins un polype festonné de taille supérieure ou égale à 10 mm ou comportant des lésions de dysplasie (y compris polype hyperplasique).

Les sujets ayant un niveau de risque faible sont ceux qui ont subi l'exérèse :

- de moins de 5 adénomes, tous de taille < 10 mm et en dysplasie de bas grade ;
- d'un ou de plusieurs polype(s) festonné(s), tous de taille inférieure à 10 mm et ne comportant pas de dysplasie.

Synthèse des recommandations de la SFED et du CNP-HGE

Ces recommandations concernent tous les patients chez lesquels un ou plusieurs polypes ont été traités par une résection complète lors d'une coloscopie initiale de haute qualité. Si la coloscopie initiale n'était pas de qualité, la réalisation d'une nouvelle coloscopie dans un délai maximal d'un an est recommandée pour assurer une exploration optimale de la muqueuse colique et permettre l'exérèse des polypes qui n'auraient pas été détectés lors du premier examen.

Pour rappel, une coloscopie de haute qualité est une coloscopie :

- complète jusqu'au cæcum (≥ 90 % des cas) ;
- avec une préparation adéquate (Boston ≥ 7 dans ≥ 90 % des cas) ;
- avec résection complète de tous les polypes ;
- avec un taux de détection des adénomes ≥ 25 % lorsqu'il est mesuré à partir de toutes les coloscopies ou ≥ 45 % pour les coloscopies réalisées pour un test immunologique de recherche de sang dans les selles positif.

En cas de découverte de polypes lors d'une coloscopie, il est suggéré que l'endoscopiste et l'anatomo-pathologistes utilisent une méthode standardisée pour apprécier la taille des polypes et que celle-ci soit évaluée par rapport à une référence.

Modalités d'information des patients sur la programmation de la surveillance

Il est recommandé de fournir au patient un document écrit mentionnant le délai préconisé pour la coloscopie de contrôle. Étant donné que l'analyse histologique d'un polype n'a pas lieu le même jour que la polypectomie, l'endoscopiste doit tracer cette information dans le dossier du patient et le cas échéant, compléter et/ ou finaliser son compte-rendu de coloscopie après avoir reçu le compte-rendu de l'examen anatomo-pathologique. Il doit également en informer le patient par tout moyen disponible. Cette information écrite doit mentionner l'intervalle de surveillance approprié selon les caractéristiques endoscopiques et histologiques des polypes et les facteurs liés au patient. Tout écart par rapport aux recommandations standard doit être dûment mentionné et expliqué dans le compte-rendu.

Tableau 1 : Incidence et mortalité du CCR en fonction des résultats de la coloscopie index – Méta-analyse de Duvvuri *et al.* (7)

	Incidence du CCR (pour 10^4 patients.années)			
Absence d'adénomes	3,4	OR: 1,26 (IC 95% : 1,06-1,51)		
Adénomes à faible risque	4,5		OR: 2,35 (IC 95% : 1,72-3,20)	
Adénomes à haut risque	13,8			OR: 2,92 (IC 95% : 2,31-3,69)
	Mortalité du CCR (pour 10^4 patients.années)			
Absence d'adénomes	0,71	OR: 1,15 (IC 95% : 0,76-1,74)		
Adénomes à faible risque	0,78		OR: 2,48 (IC 95% : 1,30-4,75)	
Adénomes à haut risque	2,07			OR: 2,69 (IC 95% : 1,87-3,87)

Définition des intervalles pour la coloscopie de contrôle post-polypectomie

Deux niveaux de risque pour l'incidence et la mortalité du CCR après polypectomie sont définis : le risque élevé et le risque faible. Le caractère villeux ou tubulo-villeux d'un polype ne modifie en rien son mode de surveillance, seuls la taille et le degré de dysplasie sont pris en compte.

Intervalles de surveillance chez les sujets ayant un niveau de risque élevé de CCR après polypectomie (Figure 1)

Chez les sujets ayant un niveau de risque élevé de CCR après polypectomie, il est recommandé de réaliser une première coloscopie de contrôle à 3 ans. Lorsque la première coloscopie de contrôle ne détecte pas de polype conférant un risque élevé de CCR, il est recommandé de réaliser une deuxième coloscopie de contrôle à 5 ans. Lorsque cette deuxième coloscopie ne montre que des polypes conférant un risque faible de CCR et *a fortiori* aucun polype, il est recommandé que le patient soit vu par le gastroentérologue lors d'une consultation de prévention personnalisée, à l'issue de laquelle il proposera, de manière concertée, soit la réalisation d'une troisième coloscopie entre 7 à 10 ans, soit la poursuite du dépistage par FIT tous les deux ans à partir de 5 ans.

Intervalles de surveillance chez les sujets ayant un niveau de risque faible de CCR après polypectomie (Figure 2)

En cas de résection complète de 3 ou 4 adénomes de moins de 10 mm en dysplasie de bas grade, ou d'un ou de plusieurs polypes festonnés de moins de 10 mm sans dysplasie, il est recommandé de réaliser un contrôle par coloscopie à 5 ans.

Figure 1 : Intervalles de surveillance chez les sujets ayant un niveau de risque élevé de CCR après polypectomie

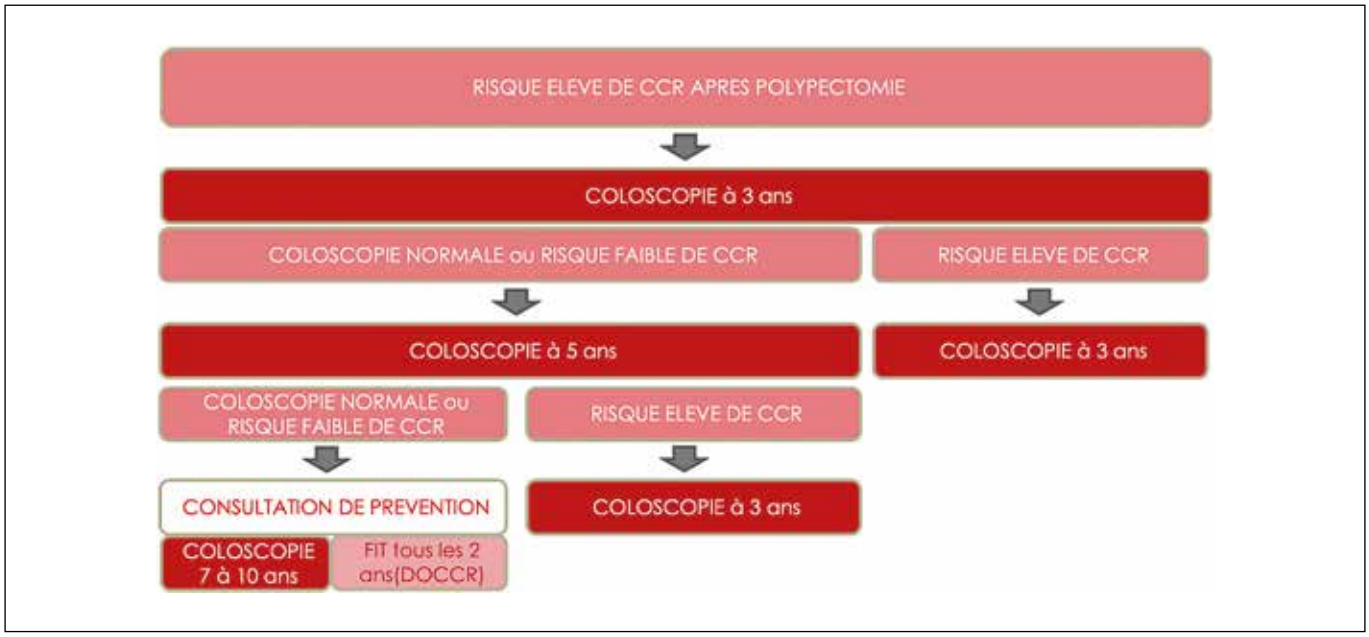
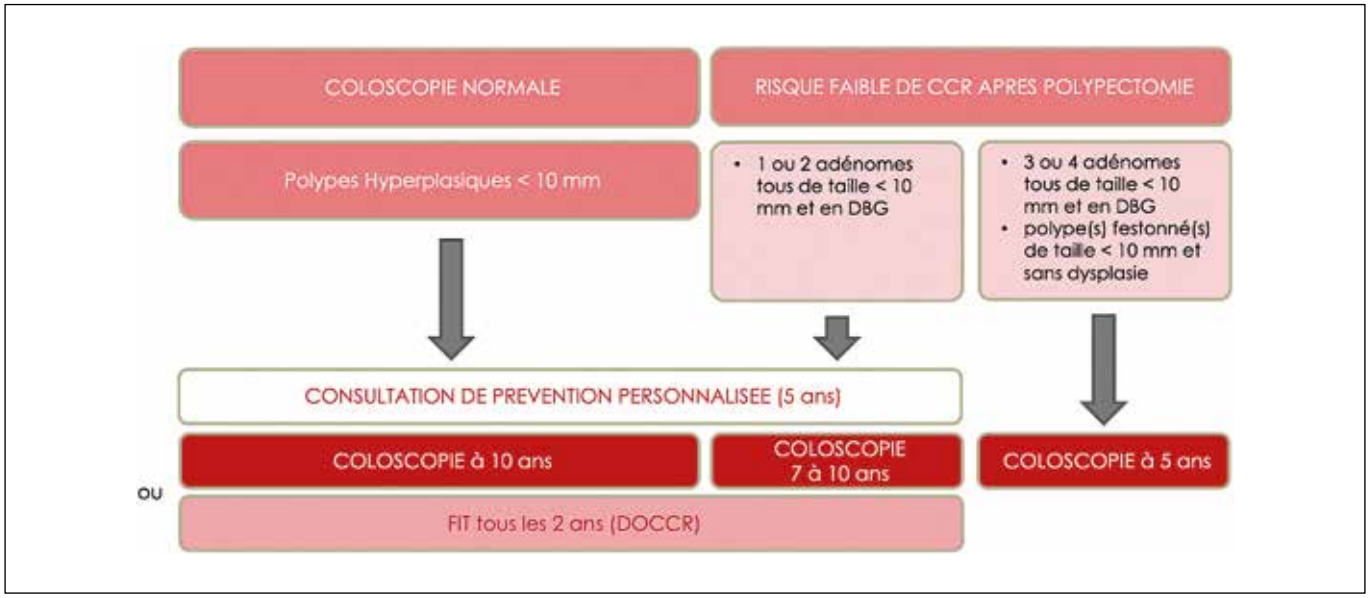


Figure 2 : Intervalles de surveillance chez les sujets ayant un niveau de risque faible de CCR après polypectomie



En cas de résection complète de 1 ou 2 adénomes de moins de 10 mm en dysplasie de bas grade, il est recommandé que le patient soit revu par le gastroentérologue au bout de 5 ans lors d'une consultation de prévention personnalisée, à l'issue de laquelle sera proposée la réalisation d'une coloscopie entre 7 à 10 ans ou la poursuite du dépistage par FIT tous les 2 ans.

Chez les patients ayant une coloscopie normale ou des polypes hyperplasiques de moins de 10 mm, il est recommandé que le patient soit revu par le gastroentérologue au bout de 5 ans lors d'une consultation de prévention personnalisée, à l'issue de laquelle sera proposée la réalisation d'une coloscopie à 10 ans ou la poursuite du dépistage par FIT tous les 2 ans.

NB : Si les polypes hyperplasiques du rectosigmoïde de taille < 10 mm ne doivent pas être surveillés, les polypes hyperplasiques du côlon droit peuvent correspondre à des adénomes festonnés, ce qui doit conduire à proposer une double lecture anatomopathologique en raison d'une grande variabilité inter-observateur du diagnostic.

Cas particuliers

Suivi après exérèse d'un polype colorectal en plusieurs fragments

Chez les patients ayant eu une exérèse endoscopique macroscopiquement complète en plusieurs fragments d'un polype ≥ 20 mm non dégénéré, il est recommandé de réaliser une coloscopie de contrôle entre 3 à 6 mois, puis 12 mois après cette coloscopie pour détecter une récidive tardive.

L'exérèse endoscopique en plusieurs fragments de polypes de moins de 20 mm doit être évitée. Toutefois, en cas d'exérèse endoscopique macroscopiquement complète, un contrôle endoscopique précoce peut se discuter pour les polypes d'exérèse complexe.

Lors du suivi endoscopique, Il est recommandé d'évaluer le site d'exérèse au moyen d'une technique d'imagerie avancée (endoscope haute définition, chromoendoscopie) pour détecter une récidive sans avoir recours de façon systématique à des biopsies de la cicatrice post-exérèse.

En cas d'exérèse macroscopiquement incomplète, en dehors d'un cancer, il est recommandé de référer le patient à un centre expert avec des photos du polype.

Suivi après exérèse chirurgicale/ endoscopique à visée curative d'un cancer colorectal « sporadique »

Chez les patients ayant eu une exérèse chirurgicale à visée curative d'un cancer colorectal, il est recommandé une surveillance par coloscopie selon le schéma suivant :

- une coloscopie péri-opératoire de bonne qualité dans les 6 mois suivant la chirurgie en l'absence de coloscopie totale de bonne qualité avant la chirurgie colorectale ;
- une première coloscopie de contrôle 1 an après la chirurgie pour le cancer colorectal ; une deuxième coloscopie de contrôle 3 ans plus tard, et une troisième 5 ans après la deuxième ;
- si de nouveaux polypes sont détectés lors des coloscopies de contrôle, des intervalles de surveillance plus courts peuvent être envisagés (coloscopie de contrôle à 3 ans en cas de polype(s) ≥ 10 mm ou en dysplasie de haut grade, ou de 5 adénomes ou plus, ou de tout polype festonné ≥ 10 mm ou avec dysplasie).

Il n'est pas recommandé de stratégie de surveillance endoscopique plus « intensive », par exemple, par une coloscopie annuelle, faute de bénéfice démontré.

La surveillance post-chirurgicale par coloscopie doit être suspendue dès que l'espérance de vie du patient est limitée du fait de son âge et/ou de comorbidités (à discuter au cas par cas).

Chez les patients pris en charge pour un cancer colorectal pT1 à faible risque de récidive ou d'envahissement ganglionnaire** traité par exérèse endoscopique avec une résection R0 à visée curative et discuté en RCP dédiée aux cancers superficiels du tube digestif, il est proposé le même schéma de surveillance par coloscopie que pour un cancer colorectal traité par exérèse chirurgicale à visée curative.

En cas de cancer colorectal pT1 à risque élevé de récidive locale ou d'envahissement ganglionnaire**, la stratégie de prise en charge doit être discutée et proposée en RCP dédiée aux cancers superficiels du tube digestif.

Antécédents familiaux d'adénome avancé ou de cancer colorectal (hors syndrome de prédisposition génétique au cancer colorectal)

Il est recommandé de ne pas de raccourcir les intervalles entre les coloscopies de surveillance post-polypectomie chez les patients ayant des antécédents familiaux de cancer colorectal quel que soit l'âge du cas index.

Sujets âgés

Il est recommandé de suspendre la surveillance dès que l'espérance de vie du patient est limitée du fait de son âge et/ou de comorbidités (à discuter au cas par cas).

Recours au test de recherche d'un saignement occulte dans les selles en dehors des recommandations de dépistage et de surveillance du cancer colorectal

Dans le cas d'un test immunologique de recherche sang occulte fécal positif non planifié, il est proposé une coloscopie, y compris entre deux coloscopies de contrôle.

Symptôme(s) clinique(s), anomalie(s) biologique(s) et/ ou radiologique(s) susceptibles d'orienter vers une pathologie digestive dans un intervalle de surveillance par coloscopie.

En cas de symptôme(s) clinique(s), d'anomalie(s) biologique(s) et/ ou radiologique(s) susceptible(s) d'orienter vers une pathologie digestive dans un intervalle de surveillance par coloscopie, le patient doit être pris en charge selon une démarche diagnostique conforme aux pratiques standards.

Conclusion

Cette actualisation des recommandations de suivi après polypectomie colique, publiée en septembre 2021,

*** facteurs de risque de récidive ou d'envahissement ganglionnaire des CCR pT1 : envahissement en profondeur ≥ 1 000 microns ; faible différenciation tumorale ; présence d'emboles vasculaires ou lymphatiques ; présence de budding 2 ou 3 ; tranche de section envahie ou non évaluable.*

se substitue au protocole publié par la HAS en 2013. Ces nouvelles recommandations ne sont pas rétroactives. Elles tiennent compte des données récentes de la littérature qui individualisent deux niveaux de risque de CCR métachrone après la résection de polypes : le risque faible et le risque élevé. Les patients appartenant au premier groupe ont un risque de survenue d'un CCR et de mortalité qui est proche de celui de patients qui n'ont pas de polypes. Des études ont démontré qu'il y a une surutilisation de la coloscopie de surveillance après la résection de polypes à faible risque et une sous-utilisation en cas de résection de polypes à risque élevé. Il est donc crucial de différencier les patients à risque élevé nécessitant une surveillance intensive des patients à faible risque. Ces nouvelles recommandations devraient permettre de réorienter les ressources vers une surveillance soutenue des patients à risque élevé. Elles introduisent la consultation spécialisée de prévention qui replace le gastroentérologue au centre de la stratégie de prévention en orientant les patients à faible risque vers le dépistage organisé par FIT ou la poursuite d'une surveillance endoscopique. La décision est laissée à l'appréciation du gastroentérologue dans le cadre du colloque singulier avec son patient. Le suivi par coloscopie des sujets à haut risque et le dépistage organisé du CCR par le FIT sont complémentaires et ne doivent pas être opposés. Une réorganisation profonde de l'organisation et du pilotage institutionnel du dépistage organisé du CCR est toutefois urgente aux vues des faibles taux de participation enregistrés en France que la crise sanitaire a majorés.

Références

1. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-11/protocole-surveillance-polypectomie_v8.pdf
2. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, Regula J, Bretthauer M, Chaussade S, *et al*. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy*. 2020 Aug;52(8):687-700. doi: 10.1055/a-1185-3109. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32572858
3. Gupta S, Lieberman D, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Kaltenbach T, *et al*. Recommendations for Follow-Up After Colonoscopy and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc*. 2020 Mar;91(3):463-485.e5. doi: 10.1016/j.gie.2020.01.014. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32044106
4. Rutter MD, East J, Rees CJ, Cripps N, Docherty J, Dolwani S, *et al*. British Society of Gastroenterology/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland/Public Health England post-polypectomy and post-colorectal cancer resection surveillance guidelines. *Gut*. 2020 Feb;69(2):201-223. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319858. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31776230
5. Robaszkiewicz M, Rahmi G, Lecomte T, Denis B, Vaillant E, Gronier O, *et al.*, et les membres du groupe de travail. Modalités de surveillance après polypectomie colique. *Hépato-Gastro et Oncologie Digestive* 2021;28:805-816. doi: 10.1684/hpg.2021.2218
6. Lapuelle J, Bernardini D, Robaszkiewicz M, Chaussade S. Critères de qualité de la coloscopie – Recommandations du CNP-HGE et de la SFED. *Hépato-Gastro et Oncologie Digestive* 2019;26:15-28. doi: 10.1684/hpg.2018.1731
7. Duvvuri A, Chandrasekar VT, Srinivasan S, Narimiti A, Dasari C, Nutalapati V, *et al*. Risk of Colorectal Cancer and Cancer Related Mortality After Detection of Low-risk or High-risk Adenomas, Compared With No Adenoma, at Index Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*.2021 May;160(6):1986-1996.e3. doi:10.1053/j.gastro.2021.01.214. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33524401

5.

Les cinq points forts

- La coloscopie de contrôle doit être réalisée à 3 ans en cas de risque élevé de CCR après polypectomie :
  - résection de 5 adénomes ou plus,
  - OU d'au moins un adénome de taille > 10 mm ou en dysplasie de haut grade,
  - OU d'au moins un polype festonné de taille > 10 mm ou comportant des lésions de dysplasie.
- Chez les sujets ayant un niveau de risque faible de CCR après polypectomie :
  - en cas de résection complète de 1 ou 2 adénomes, tous de taille < 10 mm en dysplasie de bas grade, le patient doit être revu au bout de 5 ans lors d'une consultation de prévention personnalisée,
  - en cas de résection complète de 3 ou 4 adénomes de moins de 10 mm en dysplasie de bas grade, il est recommandé de réaliser un contrôle par coloscopie à 5 ans,
  - en cas de résection complète d'un ou de plusieurs polypes festonnés de moins de 10 mm sans dysplasie, il est recommandé de réaliser un contrôle par coloscopie à 5 ans.
- Chez les patients ayant eu une résection macroscopiquement complète en plusieurs fragments d'un polype ≥ 20 mm non dégénéré, il est recommandé de réaliser une coloscopie de contrôle entre 3 à 6 mois, puis 12 mois après pour détecter une récidive tardive.
- La consultation spécialisée de prévention permet au gastroentérologue d'évaluer les comorbidités et l'espérance de vie du patient et de déterminer les modalités ultérieures de suivi en tenant compte du choix du patient.
- Le gastroentérologue doit fournir au patient un document écrit mentionnant le délai préconisé pour la coloscopie de contrôle et doit tracer cette information dans le dossier du patient.

Prise en charge des patients présentant un risque accru de cancer du pancréas familial - Recommandations et mises à jour du consortium international de dépistage du cancer du pancréas en 2020

Vinciane REBOURS

Service de Pancréatologie et Oncologie Digestive, DMU Digest,
Hôpital Beaujon, APHP - 100, boulevard du général Leclerc - 92110 CLICHY - INSERM, UMR 1149, CRI, Université de Paris

vinciane.rebours@aphp.fr

LIEND'INTÉRÊTS

Pas de conflit d'intérêt

MOTS-CLÉS

Cancer du pancréas familial ; dépistage ; prédisposition et consultation d'oncogénétique

ABRÉVIATIONS

Adénocarcinome du pancréas ; ADKP
Cancers pancréatiques familiaux ; CaPaFa

Introduction

L'adénocarcinome du pancréas (ADKP) connaît une augmentation d'incidence sans précédent depuis les vingt dernières années et les perspectives publiées sont inquiétantes. En France, de 2006 à 2012, son incidence a doublé passant de 6 000 à plus de 12 000 nouveaux cas par an. Dans une étude récente, les analyses faites estiment un nouveau doublement d'incidence d'ici à 2030 aux États-Unis, mais également en Europe. L'adénocarcinome du pancréas serait la deuxième cause de mortalité par cancer (tous cancers confondus) dès 2020. Les possibilités thérapeutiques de l'ADKP sont très limitées. À ce jour, seule une résection chirurgicale complète et à un stade précoce peut prétendre à une mise en rémission, cela concerne peu de patients car 80 % des ADKP sont diagnostiqués à un stade avancé (1,2).

Pour de nombreux cancers (sein, colorectal, col de l'utérus...), les politiques de dépistage et le traitement des lésions pré-cancéreuses ont permis de diminuer la mortalité. Malheureusement l'ADKP ne rentre pas dans cette catégorie en raison d'une accessibilité limitée à la glande pancréatique, organe profond, et d'un manque d'outils de dépistage fiables, sensibles et non invasifs. Ainsi en population générale, il n'est pas recommandé de dépister le cancer du pancréas. Le dépistage par imagerie est recommandé chez les personnes dites à haut risque d'ADKP (3-6).

Quels sont les facteurs de risque du cancer du pancréas ?

Parmi les facteurs de risque clairement identifiés d'ADKP, on dénombre des facteurs de risque dits environnementaux (tabac, diabète, obésité et pancréatite chronique) et des facteurs constitutionnels, c'est-à-dire des formes à prédisposition familiale (7). On distingue ainsi :

– les formes dites syndromiques, en lien avec une anomalie moléculaire germinale ou constitutionnelle, généralement de transmission autosomique dominante, associée à une augmentation du risque d'autres cancers ;

– les agrégations familiales non syndromiques de cancers du pancréas (également appelés cancers pancréatiques familiaux ou CaPaFa), au sein d'une même famille.

Dépistage et cancer du pancréas, est-ce 2 notions compatibles ?

Dépister suppose :

1 un risque de cancer important dans la population cible ;

2 de pouvoir mettre en évidence des lésions précancéreuses ou des cancers à un stade précoce accessibles à une chirurgie d'exérèse dans le but de diminuer le risque de décès par cancer ;

3 des outils radiologiques ou biologiques (biomarqueurs) fiables, sensibles, reproductibles, accessibles par les centres et non invasifs.

Répondre à ces trois postulats explique qu'il n'y a pas d'indication au dépistage de l'ADKP en population générale :

1 L'incidence de l'ADKP ne cesse d'augmenter depuis 20 ans (avec une prévalence proche de l'incidence en raison du fort taux de mortalité) mais cependant l'incidence ne représente « que » 0,5 à 1,3 % sur la durée de vie (4,6).

2 Les lésions précancéreuses du pancréas, au nombre de 3, sont les Pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN), les tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) et les cystadénomes mucineux.

- Les cystadénomes mucineux sont des lésions kystiques rares (prévalence inconnue) dont le risque de dégénérescence est inconnu. Cependant le nombre d'AKP développés sur cystadénome mucineux est exceptionnel.
- Les TIPMP sont des lésions kystiques de diagnostic simple en imagerie. Elles sont certes très fréquentes et touchent > 7 % de la population générale adulte. Cependant sachant que seuls 10 % des ADKP se développent sur TIPMP, le risque global de dégénérescence reste très faible. Une résection systématique n'est donc pas recommandée (8).
- Les PanIN sont des lésions microscopiques à partir desquelles se développent 90 % des ADKP mais par définition ne peuvent être diagnostiquées par imagerie (9).

3 À ce jour, il n'existe pas encore de biomarqueurs fiables des lésions précancéreuses (PanIN) ou d'ADKP à un stade précoce (i.e : ADN circulant, cellules tumorales circulantes....). Les moyens d'imagerie disponible permettent le dépistage des CM ou des TIPMP mais pas les PanIN de façon fiable.

Le dépistage n'est donc recommandé que pour les individus à haut risque ayant des facteurs de prédisposition au cancer du pancréas (5 à 10 % des cas) (4,6). Ce dépistage n'a pas prouvé son intérêt médico-économique. Les modalités proposées sont encore largement débattues et ont fait l'objet de recommandations internationales par un consortium d'experts [International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium] publiées initialement en 2013 (5) et mises à jour en 2020 (6). La même année étaient publiées par 3 experts une mise à jour des recommandations de la société américaine de Gastroentérologie [AGA Clinical Practice Update on Pancreas Cancer Screening in High-Risk Individuals: Expert Review (10)]. Les recommandations sont peu ou prou similaires entre les 2 groupes, les différences de propositions sont à la marge.

Qui sont les patients à haut risque de cancer du pancréas ?

Les individus à haut risque sont les personnes ayant un risque cumulé d'ADKP sur la durée de vie > 5 % ou un risque relatif ≥ 5. Il existe trois catégories de sujets à haut risque :

1 *les individus ayant une mutation constitutionnelle dans le cadre d'un syndrome de prédisposition aux cancers.*

Les mutations constitutionnelles des gènes de prédisposition actuellement reconnues pour favoriser le cancer du pancréas sont des mutations germinales de la voie BRCA-Fanconi (gènes BRCA1/2, PALB2, ATM, FANC), du gène LKB1/STK11 (s'intégrant dans le syndrome de Peutz-Jeghers), du gène p16/CDKN2A (mélanome familial multiple) ou du syndrome de Lynch (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2).

L'ensemble des données est présenté dans le tableau 1 avec le risque relatif de cancer selon le type de mutation.

2 *les individus appartenant à une famille de cancer pancréatique familial (CaPaFa) sans mutation identifiée.*

Il s'agit de la situation la plus fréquente. En effet il n'y a pas de mutation constitutionnelle trouvée dans 80-85 % des cas où une prédisposition est suspectée. Les individus appartement à cette catégorie ont

- soit ≥ 1 apparenté(s) au 1er degré atteint(s) d'un ADKP ayant lui-même un apparenté au 1er degré atteint d'ADKP (6),
- soit ≥ 3 apparentés atteints d'un ADKP dont un au 1er degré dans la même branche familiale (côté paternel ou maternel) (5,10).

Il est important de noter que le risque de développer un ADKP augmente avec le nombre d'apparentés atteints dans la famille, avec un risque relatif standardisé de 4 à 6 chez les sujets ayant 1 à 2 apparentés atteints, et jusqu'à 20 à 40 chez les sujets ayant ≥ 3 apparentés au 1er degré, atteints de cancer.

3 *les individus ayant une pancréatite chronique héréditaire liée à une mutation du gène PRSS1 ((protease serine 1) codant pour le trypsinogène cationique.*

Dans l'étude française réalisée à partir de la cohorte nationale de patients porteurs d'une mutation de PRSS1, les risques cumulés de cancer du pancréas à 50, 60 et 75 ans étaient respectivement de 10 % (IC95 %, 1 %-18 %), 18,7 % (IC95 % : 3 %-32 %) et 53,5 % (IC95 % : 7 %-76 %). La pancréatite chronique héréditaire liée à PRSS1 était associée à un risque élevé relatif et absolu de cancer par rapport à la population générale (SIR : 87 - IC95 % :42-114). Le type de mutation de PRSS1, l'origine de la transmission des mutations de PRSS1 ou la présence d'autres types de mutations des gènes CFTR et SPINK1 n'étaient pas associés à un risque accru de cancer, contrairement au diabète (risque relatif : 13 ; IC95 % : 3-65) et au statut de fumeur. Le risque relatif de cancer chez les fumeurs porteurs d'une mutation de PRSS1 était de 8,55 (IC95 % : 1-70), avec un risque cumulé supérieur à 50 % à 70 ans (11).

Pour les pancréatites chroniques génétiques liées aux autres gènes de prédisposition (SPINK1, CFTR, CTRC, CPA1, CaSR, Cel-HYB, TRPV6), ou pancréatites d'autres causes (alcooliques, autoimmunes...), il n'y a actuellement aucune recommandation de dépistage (6,10,12,13). Cependant des études sont en cours pour les pancréatites génétiques et idiopathiques en raison d'un sur-risque de cancer décrit dans la littérature.

Schéma de dépistage préconisé par les experts

Situation	Gènes	Fonctionnalité du gène	Spectre tumoral	Pourcentage parmi les ADK avec histoire familiale	Risque ADKP à 70 ans (%)	RR ADKP
Pancréatite Génétique	PRSS1	Trypsinogène cationique	-	1-4	40-55	50-80
Cancer Héréditaire Sein-Ovaire	BRCA2	Réparation de l'ADN	sein, ovaire, prostate, mélanome	5-20	4-5	2-10
	BRCA1		sein, ovaire, colon	1-5	3-4	2-4
	PALB2		sein, prostate	1-3	4-5	2-6
Mélanome Multiple Héréditaire (FAMMM)	CDKN2A	Régulation du cycle cellulaire	mélanome, sarcome, sein	2-3	5-25	10-25
Syndrome de Peutz-Jeghers	LKB1/ STK11	Régulation de l'apoptose, voie du VEGF	sein, colorectal, estomac	1-3	30-40	100-130
Syndrome de Lynch	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	Réparation de l'ADN	colorectal, utérus, voies urinaires, grêle, cholangiocarcinome, cerveau	1-3	3-5	4-8
Polypose Adénomateuse Familiale	APC	Adhérence cellulaire	colorectal, estomac, tumeurs desmoïdes	<2	?	?
Ataxie-Télangiectasie	ATM mono-allélique	Réparation de l'ADN	sein, prostate, estomac, hémopathie	<2	?	?
Syndrome de Li-Fraumeni	TP53	Réparation de l'ADN, contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose	sarcome, sein, cerveau, hémopathie	<2	?	?
2 apparentés au 1er degré atteint d'ADKP	?	-	-	80-85	5-12	4-6
3 apparentés au 1er degré atteint d'ADKP	?	-	-		40	20-40
Pas d'antécédent familial	-	-	-	-	0,5-1	1

La consultation d'Oncogénétique

En cas de suspicion de forme syndromique ou de cancer pancréatique familial, une consultation d'oncogénétique doit être proposée au patient.

L'objectif d'une consultation d'oncogénétique est de poser le diagnostic de cancer de forme héréditaire et/ou de faire une étude moléculaire afin d'identifier la mutation causale, et ainsi :

- confirmer, sur une base moléculaire, le diagnostic évoqué,
- proposer un protocole de dépistage adapté,
- proposer la réalisation d'un test moléculaire ciblé aux apparentés à risque (si l'anomalie moléculaire a été mise en évidence).

À noter que l'absence d'identification d'une anomalie constitutionnelle ne permet pas d'éliminer le diagnostic de forme héréditaire. Ce diagnostic est alors basé sur des critères généalogiques, les antécédents personnels et familiaux du patient. Le déterminisme n'est alors pas connu (altération d'un ou de plusieurs gènes non encore identifiés).

Au cours de cette consultation dédiée faite par un onco-généticien, il est réalisé un arbre généalogique détaillé. Un prélèvement sanguin est effectué pour recherche de mutations constitutionnelles sous forme d'un panel de gènes. En cas de mutation délétère mise en évidence, un second prélèvement est nécessaire pour confirmer le résultat (prélèvement jugal ou sanguin). La découverte d'une mutation constitutionnelle impacte le patient mais aussi tous ses apparentés et conduit à une prise en charge multidisciplinaire afin de réaliser si nécessaire un dépistage d'autres cancers associés (sein, ovaire, colon, mélanome, etc.). Le patient doit recevoir une information claire et détaillée avant de réaliser le prélèvement. Son consentement écrit est requis.

Au final, à qui et quand proposer un dépistage du cancer du pancréas ? Les dernières recommandations d'experts du CAPS consortium (6) et de l'AGA (10)

Un programme de dépistage peut être proposé à :

1 Tout patient atteint d'un syndrome de Peutz-Jeghers, c'est-à-dire porteur d'une mutation germinale du gène LKB1/STK11, indépendamment des antécédents familiaux.

2 Tout patient porteur d'une mutation germinale de CDKN2A, indépendamment des antécédents familiaux.

3 Tout patient ayant une pancréatite chronique héréditaire secondaire à une mutation de PRSS1, indépendamment des antécédents familiaux.

4 Tout porteur d'une mutation germinale des gènes BRCA2, BRCA1, PALB2, ATM, MLH1, MSH2 ou MSH6 avec au minimum 1 parent au 1er degré atteint d'ADKP.

Remarque : dans les 2 articles (6,10), il n'est pas clairement mentionné si les porteurs de mutations des gènes TP53 et APC sont intégrés dans cette catégorie. En pratique, ils le sont en cas de mutation présente associée à un antécédent familial au 1e degré d'ADKP.

5 Les personnes ayant au moins un parent au 1er degré atteint d'un ADKP ayant lui-même un parent au 1er degré atteint d'ADKP.

6 Les personnes ayant 3 antécédents familiaux d'ADKP dont un au 1er degré.

Tous les individus répondant aux critères ci-dessus sont éligibles à un dépistage. Il faut cependant garder en mémoire ses limites, trouver le juste équilibre et ne proposer ce programme qu'aux patients candidats à une éventuelle chirurgie pancréatique en tenant compte de leur espérance de vie théorique et co-morbidités (6,10).

Quand débuter le dépistage ?

- Pour les cancers pancréatiques familiaux (agrégations de cas) : Le dépistage est proposé à partir de 50 ans ou 10 ans avant le cas index le plus jeune de la famille.
- Pour les individus atteints de pancréatite chronique héréditaire (PRSS1), de syndrome de Peutz-Jeghers (LKB1/STK11) ou de mélanomes multiples (CDKN2A), le dépistage est recommandé dès l'âge de 40 ans (5,6,10).
- Pour les porteurs d'une mutation germinale des gènes BRCA2, BRCA1, PALB2, ATM, MLH1, MSH2 ou MSH6 avec au moins 1 parent au premier degré atteint d'ADKP : dépistage dès l'âge de 45 ans ou 10 ans avant le cas index familial.

Il n'y a pas de consensus sur l'âge de fin de la surveillance. Cependant le dépistage doit être arrêté si le patient n'est plus éligible à un geste chirurgical éventuel ou si le risque de décès d'une cause extra-pancréatique est supérieur au risque de décès par ADKP (6,10).

Quel dépistage proposer pour les patients à haut risque ?

Actuellement, le dépistage repose sur les examens d'imagerie : écho-endoscopie et IRM pancréatiques. Le but est de chercher des lésions pancréatiques solides ou kystiques. Le TDM est privilégié uniquement pour les patients pour lesquels l'IRM et EUS sont contre-indiquées. L'IRM est préférée au TDM en raison de sa plus grande sensibilité pour détecter les lésions kystiques de petite taille, millimétriques (14) et pour limiter l'irradiation des patients. Même si les kystes pancréatiques (microkystes non branchés et TIPMP des canaux secondaires) ont un faible potentiel de malignité, leur détection permet une stratification du risque (8). L'IRM permet également la mise en évidence de lésion tumorale solide, principal but de ce dépistage.

L'EUS est aussi un examen clé pour détecter les petites lésions d'ADKP. L'expertise du praticien est majeure et ce dépistage doit être confié à des opérateurs expérimentés. L'EUS permet d'identifier également des anomalies parenchymateuses indirectement liées à la présence de PanIN, tels que des spots d'atrophie focale et des défauts de lobularité (9).

Les experts ne sont pas parvenus à un consensus quant aux modalités sur le fait d'alterner ou non ces deux examens au cours du suivi.

Les experts préconisent le schéma de dépistage suivant... (page ci-contre).

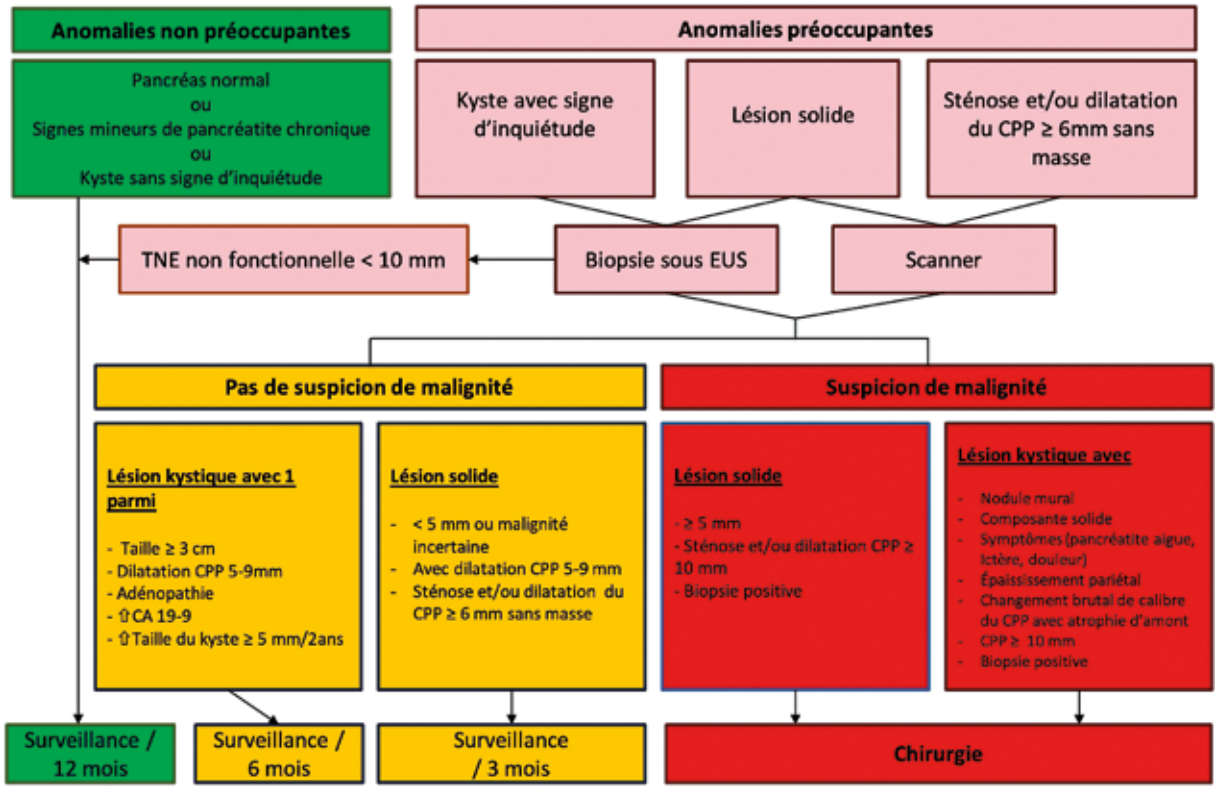
Points à souligner

- la fréquence des examens est à moduler en fonction des anomalies mises en évidence,
- en l'absence d'anomalies, la fréquence des examens est annuelle,
- le TDM a un intérêt en cas de lésion solide ou de sténose du canal pancréatique principal pour compléter le bilan lésionnel avant de décider d'un geste de résection,
- le Ca 19-9 n'est pas recommandé dans le suivi et n'est pas à doser,
- la recherche d'un trouble de la glycorégulation (dosage annuel de la glycémie à jeun ou de l'hémoglobine glyquée) est recommandé. En effet, plusieurs études ont clairement montré que le diabète pouvait être un signe précurseur d'apparition de l'ADKP, notamment dans les 3 ans précédant le diagnostic de cancer (15). Il ne s'agit pas alors d'un diabète de type 1, 2 ou 3 mais d'un diabète considéré comme « paranéoplasique ». Le mécanisme physiopathologique sous-jacent n'est absolument pas compris à ce jour. De même toute décompensation diabétique (d'un diabète connu ancien de type 1 ou 2), par analogie, est un point d'appel qui doit motiver une nouvelle imagerie en urgence et ainsi devancer les examens prévus dans l'année.

Conclusion

Beaucoup d'inconnues persistent quant au dépistage du cancer du pancréas dans les populations dites

Schéma de dépistage préconisé par les experts



à haut risque. Les schémas de dépistage publiés ne sont que des recommandations d'experts car les études de haut niveau de preuve n'existent pas. Ainsi ce dépistage reste débattu, aucune étude n'a prouvé son intérêt médico-économique. Il est primordial

- de réaliser ce dépistage dans un centre maîtrisant les modalités et les attendus de l'IRM et l'échoendoscopie pancréatiques dans ce contexte,
- de discuter de ces situations complexes dans le cadre de réunion de concertation pluridisciplinaire,
- d'expliquer au patient les limites de ce dépistage,
- de prendre en considération le caractère anxiogène de ces programmes et de proposer un soutien psychologique au patient si besoin,
- d'informer le patient et prendre en charge tous les facteurs de risque de cancer associés qui pourraient augmenter le risque : prévention du tabac, de l'obésité et de la sédentarité.

Références

1. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. Cancer Res 2014;74(11):2913-21.
2. Neuzillet C, Tijeras-Raballand A, Bourget P, *et al*. State of the art and future directions of pancreatic ductal adenocarcinoma therapy. Pharmacol Ther 2015;155:80-104.
3. Aslanian HR, Lee JH, Canto MI. AGA Clinical Practice Update on Pancreas Cancer Screening in High-Risk Individuals: Expert Review. Gastroenterology 2020 Jul;159(1):358-362.
4. Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, *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 Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver 2018;50(12):1257-71.
5. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, *et al*. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. Gut 2013;62(3):339-47.
6. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, *et al*. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. Gut 2020;69(1):7-17.
7. Barone E, Corrado A, Gemignani F, Landi S. Environmental risk factors for pancreatic cancer: an update. Arch Toxicol. 2016 Nov;90(11):2617-2642.
8. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. Gut 2018;67(5):789-804.
9. Brune K, Abe T, Canto M, *et al*. Multifocal neoplastic precursor lesions associated with lobular atrophy of the pancreas in patients having a strong family history of pancreatic cancer. Am J Surg Pathol 2006;30(9):1067-76.
10. Aslanian H.R, Lee J.H, Canto I.C. AGA Clinical Practice Update on Pancreas Cancer Screening in High-Risk Individuals: Expert Review. Gastroenterology. 2020 Jul;159(1):358-362.
11. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee, *et al*. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. Am J Gastroenterol. 2008 Jan;103(1):111-9.
12. Muller N, Sarantitis I, Rouanet M, *et al*. Natural history of SPINK1 germline mutation related-pancreatitis.EBioMedicine. 2019 Oct;48:581-591.

13. Greenhalf W, Lévy P, Gress T, *et al*. Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis.International consensus guidelines on surveillance for pancreatic cancer in chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. Pancreatology. 2020 Jul;20(5):910-918.

14. Vullierme M-P, Menassa L, Couvelard A, *et al*. Non-branched microcysts of the pancreas on MR imaging of patients with pancreatic tumors who had pancreatectomy may predict the presence of pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN): a preliminary study. Eur Radiol 2019.

15. Huang B, Pandol S, Jeon C, *et al*. New-Onset Diabetes, Longitudinal Trends in Metabolic Markers, and Risk of Pancreatic Cancer in a Heterogeneous Population. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2020;18:1812–1821

5.

Les cinq points forts

- Les formes à prédisposition familiale comprennent :
  - les formes dites syndromiques, en lien avec une anomalie moléculaire germinale ou constitutionnelle,
  - les agrégations familiales non syndromiques de cancers du pancréas (également appelés cancers pancréatiques familiaux), au sein d'une même famille.
- Le dépistage est proposé dès l'âge de 50 ans ou 10 ans avant le cas index le plus jeune.
- L'IRM et l'échoendoscopie sont les 2 examens d'imagerie, piliers du dépistage.
- Le dépistage est effectué sur une base annuelle.
- Toute découverte de diabète ou de décompensation diabétique dans l'intervalle de suivi doit motiver la réalisation d'un examen d'imagerie dans les meilleurs délais.

Recommandations sur la prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII)

Jean-Marc SABATE

Service de Gastroentérologie, Hôpital Avicenne, AP-HP 125 rue de Stalingrad ; Université Sorbonne Paris Nord. BOBIGNY
INSERM-U987, Physiopathologie et pharmacologie clinique de la douleur - Hôpital Ambroise Paré - 9 avenue Charles de Gaulle - 93200 BOULOGNE-BILLANCOURT

jean-marc.sabate@aphp.fr

LIENS D'INTÉRÊTS

Biocodex, Kyowa Kirin, Norgine, Mayoly Spindler, Arko Pharma et Tillots Pharma, Servier.

MOTS-CLÉS

Syndrome de l'intestin irritable ; diagnostic ; traitement

ABRÉVIATIONS

SII : Syndrome de l'Intestin Irritable.

SII-D : SII avec diarrhée prédominante, SII-C : avec constipation prédominante, SII-M : SII mixte (avec alternance de diarrhée et de constipation)

ACG : American College of Gastroenterology

GRADE : Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation methology

MC : maladie cœliaque

MICI : maladie chronique inflammatoire de l'intestin

FL : fecal lactoferrin (lactoferrine fécale)

fCal : fecal calprotectin (calprotectine fécale)

PEG: polyethylene glycol.

FODMAP, fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, polyols;

5-HT4, serotonin type-4 receptor

ECR Essai contrôlé randomisé

EI : effet indésirable

VPN : valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive négative

NNT : number needed to treat (nombre de patients à traiter pour avoir l'effet positif)

NNH : number needed to harm (nombre de patients à traiter pour avoir l'effet indésirable)

BAM : biliary acid malbsorption (malabsorption des acides biliaires)

TMF : transplantation de microbiote fécal

Introduction

Le syndrome de l'intestin irritable (SII), qui est une maladie chronique très fréquente et souvent invalidante, fait partie dans la nouvelle appellation des « désordres des interactions de l'axe cerveau-intestin » (anciennement appelés « troubles fonctionnels intestinaux ») (1). En pratique clinique, le SII se caractérise par des douleurs abdominales récurrentes et des troubles du transit. Les critères de Rome IV (Tableau 1), établis par consensus d'un groupe multinational d'experts dans le domaine des troubles de l'interaction intestin-cerveau, peuvent être utilisés pour diagnostiquer le SII et à des fins de recherche (2). Les douleurs abdominales doivent être présentes au moins une fois par semaine (en moyenne) en association au moins des critères suivants : être en relation avec la défécation (soulagement ou une aggravation des douleurs abdominales liées à la défécation), avec un changement dans la fréquence des selles ou dans la forme des selles (Tableau 1 des critères de Rome IV). Bien que les ballonnements soient un symptôme très fréquent, et parfois même au premier plan leur présence n'est pas obligatoire pour diagnostiquer le SII.

Le SII qui touche le plus souvent les femmes et les sujets de moins de 50 ans est un motif fréquent de consultation en gastro-entérologie, il a une prévalence d'environ 4,4 % à 4,8 % aux États-Unis, Royaume-Uni et Canada (3) et aussi en France (4). Les symptômes du SII peuvent affecter de manière importante la qualité de vie des patients, et des études ont montré que les patients seraient prêts à renoncer à 10 à 15 ans d'espérance de vie pour une guérison immédiate ou à accepter un risque de décès de 1 % avec un médicament qui pourrait guérir leurs symptômes (5). Le SII représente un fardeau important pour les systèmes de soins dans le monde entier. Les coûts médicaux directs attribués au SII aux États-Unis, hors prescription et médicaments en vente libre, sont estimés à 1,5 à 10 milliards de dollars par an (6). Des niveaux élevés d'utilisation des ressources de santé, la réalisation de tests souvent inutiles ou effectués trop fréquemment, et une variation régionale significative dans les tests et le traitement contribuent en outre à des coûts directs et indirects importants (7). La prise en charge du SII a été examinée dans plusieurs monographies, revues et recommandations

Tableau 1 : Critères de Rome IV pour le diagnostic de SII

Douleur abdominale récurrente survenant en moyenne au moins 1 jour par semaine dans les 3 derniers mois avec au moins 2 des critères suivants : - Associée à la défécation. - Associée à une modification de la fréquence des selles. - Associée à une modification de la consistance (aspect) des selles.
Les sous-groupes se définissent en fonction de la consistance des selles selon l'échelle de Bristol* (voir Échelle de Bristol, Figure 1)
SII avec constipation prédominante (SII-C) : Bristol 1-2 ≥ 25 % du temps et Bristol 6-7 ≤ 25 % du temps
SII avec diarrhée prédominante (SII-D) : Bristol 6-7 ≥ 25 % du temps et Bristol 1-2 ≤ 25 % du temps.
SII avec alternance diarrhée-constipation (SII-M) : Bristol 1-2 25 % du temps et Bristol 6-7 25 % du temps.
SII non spécifié : absence de critères suffisants pour répondre aux critères du SII-C, SII-D ou SII-M.

Les critères doivent être remplis dans les 3 derniers mois, et le début des symptômes doit dater au moins de 6 mois.

**sur les jours avec au moins une selle anormale en dehors d'un traitement.*

En pratique clinique, ceux qui ont le plus souvent des selles Bristol 1-2 sont définis comme SII-C, et ceux qui ont le plus souvent des selles Bristol 6-7 comme SII-D.

de sociétés savantes (2,8,9). Ces publications examinent les données disponibles, les résument et proposent des recommandations basées sur des méta-analyses et/ou des avis experts. Cependant, les recommandations essentielles de diagnostic et de traitement n'avaient pas été formellement évaluées par l'*American College of Gastro-enterology* (ACG) en utilisant la méthodologie rigoureuse du *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) comme c'est le cas dans cette publication (10) pour fournir aux cliniciens des recommandations avec un niveau de preuves de haute qualité quand elles sont disponibles et pour répondre aux questions cliniques essentielles relatives au diagnostic et à la prise en charge du SII (11).

Choix des questions et méthodologie

Compte tenu de la complexité du SII, il n'était pas possible d'étudier toutes les sujets et un choix de 25 questions (tableaux 3 et 4) ayant une portée pour la prise en charge ont été choisies par un panel d'experts en définissant pour chaque question, la population concernée, le type d'intervention, le comparateur et le critère d'évaluation (tableau 3). Ces questions ont été traitées en effectuant une recherche documentaire internationale complète utilisant MEDLINE, EMBASE, PubMed et le registre Cochrane des essais contrôlés depuis sa création au 1er février 2020. La recherche a mis l'accent sur des essais randomisés contre placebo avec au moins 10 sujets, une durée de l'étude d'au-moins 4 semaines en excluant les abstracts, cas cliniques, les études non contrôlées et de durée insuffisante. Des experts méthodologistes ont analysé les données pour évaluer le niveau de preuve et la force de la recommandation. Le niveau de preuve a été exprimé comme étant élevé (il est peu probable que l'estimation de l'effet change avec de nouvelles données), modéré, faible ou très faible (l'estimation de l'effet est très incertaine) (tableau 4). La méthodologie GRADE utilise des critères reproductibles objectifs pour déterminer le niveau de preuve et le risque de biais parmi les études pertinentes, y compris les biais de publication, d'hétérogénéité inexpliquée entre les études, le caractère direct des preuves et la précision de l'estimation de l'effet. Un résumé du niveau des preuves pour les recommandations est donné dans les tableaux 2 et 3. La force de la recommandation est donnée comme soit forte (la plupart des patients devraient l'appliquer) ou conditionnelle (cette recommandation s'applique à de nombreux patients, mais des choix différents peuvent être appropriés pour certains patients). Dans le cas des recommandations conditionnelles, une discussion plus approfondie est justifiée, afin que chaque patient puisse prendre une décision en fonction de ses valeurs et de ses préférences. La force de la recommandation repose sur la qualité des preuves et du rapport bénéfice-risque.

Une approche Delphi modifiée visant à la consultation d'experts a été utilisée pour parvenir à un consensus. Chaque recommandation a été présentée lors d'une conférence téléphonique mensuelle et votée par tous les experts. Les recommandations ont été modifiées puis représentées avant un vote final qui se devait d'être unanime sur la recommandation finale sur le niveau de preuves. Un résumé des recommandations est présenté dans les tableaux 2 et 3. Ces recommandations se basent principalement sur l'évaluation et la gestion des patients en Amérique du Nord, car tous les outils diagnostics et les traitements ne sont pas disponibles partout. Au cours de la dernière décennie, l'*US Food and Drug Administration* (FDA) a publié des directives suggérant que les traitements pour les symptômes du SII devraient être évalués en mettant l'accent sur une amélioration globale des symptômes. Le problème de cette approche est que tous les traitements ne sont pas évalués dans des études randomisées en double aveugle contre placebo avec cet objectif principal. Enfin, ces recommandations sont basées sur une revue globale de la littérature et n'impliquent pas qu'un patient donné devrait nécessairement avoir l'efficacité décrite pour un traitement spécifique. Dans la présentation de ces recommandations un commentaire sera fait pour chacune sur leur possible application en France selon les recommandations de pratique clinique qui datent de 2016 et sont en cours d'actualisation (11).

Tableau 2 : Résumé des recommandations de l'ACG 2020 concernant le diagnostic et les explorations du SII, force et niveau de preuve (selon GRADE) de la recommandation

Recommandation	Force de la recommandation	Niveau de preuve
L'ACG recommande la réalisation de ***tests sérologiques pour exclure la maladie cœliaque*** chez les patients atteints du SII-D	Forte	Modéré
L'ACG suggère la réalisation de dosages de ***calprotectine fécale*** (ou la lactoferrine fécale) et ***CRP*** chez les patients sans symptômes d'alarme et avec suspicion de SII-D pour exclure une MICI.	Forte	Modéré pour calprotectine fécale et CRP ; très faible pour lactoferrine fécale
L'ACG recommande de ne ***pas faire d'examens de selles pour recherche de pathogènes*** chez tous les patients atteints du SII.	Conditionnelle	Faible
L'ACG ***ne recommande pas la réalisation d'une coloscopie de routine*** chez les patients atteints de symptômes de SII de moins de 45 ans sans signe d'alarme	Conditionnelle	Faible
L'ACG suggère une ***stratégie de diagnostic positive*** par rapport à une stratégie diagnostique d'exclusion pour les patients présentant des symptômes des SII pour raccourcir le délai d'initiation d'un traitement approprié.	Recommandations de consensus	Non évaluable avec GRADE
L'ACG suggère de ***catégoriser les patients avec SII sur la base du sous-type selon le transit*** améliore la prise en charge thérapeutique du patient.	Recommandations de consensus	Non évaluable avec GRADE
L'ACG ***ne recommande pas de tester les allergies alimentaires*** (IgE, prick-test, panels d'IgG chez tous les patients atteints du SII, à moins qu'il existe des symptômes évidents reproductibles concernant une allergie alimentaire.	Recommandations de consensus	Non évaluable avec GRADE
L'ACG suggère la réalisation de ***tests d'exploration de la physiologie ano-rectale*** chez les patients avec SII et des symptômes évocateurs d'un trouble de la statique du plancher pelvien et/ou une constipation réfractaire ne répondant pas au traitement médical standard.	Recommandations de consensus	Non évaluable avec GRADE

Tableau 3 : Résumé des recommandations de l'ACG 2020 concernant le traitement du SII, force et niveau de preuve (selon GRADE) de la recommandation

Recommandation pour le traitement des symptômes globaux du SII	Force de la recommandation	Niveau de preuve
L'ACG recommande un ***essai limité d'un régime pauvre en FODMAP***	Conditionnelle	Très faible
L'ACG suggère d'utiliser des ***fibres solubles*** mais pas insolubles	Forte	Modéré
L'ACG ***déconseille l'utilisation des antispasmodiques disponibles aux USA***	Conditionnelle	Faible
L'ACG suggère d'utiliser la ***menthe poivrée*** pour soulager les symptômes	Conditionnelle	Faible
L'ACG ***suggère de ne pas utiliser les probiotiques***	Conditionnelle	Très faible
L'ACG suggère ***de ne pas utiliser les produits à base de PEG pour le SII-C***	Conditionnelle	Faible
L'ACG recommande l'utilisation d'***activateurs de canaux chlorure pour le SII-C***	Forte	Modéré
L'ACG recommande l'utilisation d'***activateurs de guanylate cyclase pour le SII-C***	Forte	Elevé
L'ACG suggère d'utiliser le ***tegaserod (agoniste 5-HT4) pour le SII-C chez les femmes de moins de 65 ans avec ≤ 1 facteur de risque cardiovasculaire*** et qui n'ont pas suffisamment répondu aux sécrétagogues	Forte/ conditionnelle	Faible
L'ACG ***ne suggère pas l'utilisation de chélateurs des acides biliaires pour le SII-D***	Conditionnelle	Très faible
L'ACG recommande l'utilisation de ***Rifaximine pour le SII-D***	Forte	Modéré
L'ACG recommande l'utilisation d'***alosetron soit utilisé pour femmes avec SII-D avec des symptômes sévères*** qui ont résisté au traitement conventionnel	Conditionnelle	Faible
L'ACG suggère d'utiliser des ***agonistes/antagonistes opioïdes mixtes pour le SII-D***	Conditionnelle	Modéré
L'ACG recommande l'utilisation d'***antidépresseurs tricycliques***	Forte	Modéré
L'ACG suggère d'utiliser des ***psychothérapies dirigées sur l'intestin***	Conditionnelle	Très faible
En utilisant les preuves actuellement disponibles, l'ACG ***déconseille la transplantation de microbiote fécal***	Forte	Très faible

Tableau 4 : Résumé de la force de la recommandation et niveau de preuve

Recommandation	Niveau de preuve
Fort : la force de la recommandation est donnée comme forte si la plupart des patients doivent recevoir le plan d'action recommandé	**Élevé :** l'estimation de l'effet est peu susceptible de changer avec de nouvelles données
Conditionnel : La force de la recommandation est donnée comme conditionnelle si de nombreux patients doivent avoir le plan d'action recommandé, mais des choix différents peuvent être appropriés pour certains patients	**Modéré ; faible ; très faible :** l'estimation de l'effet est très incertaine

Diagnostic et explorations

Réalisation de test sérologiques pour rechercher une maladie cœliaque

L'ACG recommande que des tests sérologiques soient effectués pour exclure la maladie cœliaque chez les patients présentant des symptômes du SII et une diarrhée (Recommandation forte ; niveau de preuve modéré)

De nombreux patients atteints de MC présentent des douleurs abdominales, des ballonnements, et/ ou des troubles du transit qui peuvent être confondus avec le SII (12-14). Dans une méta-analyse d'études menées en Amérique du Nord, la séroprévalence de la MC basée sur 7 études et près de 18 000 sujets a été estimée à 1,4 % (IC95 % : 0,7-2,2), alors que la prévalence de la MC prouvée par des biopsies basée sur une seule étude incluant 200 sujets, a été estimée à 0,5 % (15). Une méta-analyse récente de 36 études éligibles, avec 15 256 personnes dont 9 275 remplissaient les critères pour le SII, a été menée pour déterminer si les patients atteints du SII sur la base des symptômes sont plus susceptibles d'être positifs pour la MC (13). Les prévalences d'anticorps anti-endomysium positifs ou d'anticorps anti-transglutaminase était de 2,6 % (IC95 % : 1,6-3,8) et de MC prouvée par biopsie de 3,3 % (IC à 95 % 2,3 % à 4,5 %) chez les patients avec des symptômes du SII (16). Les Odds Ratio (OR) poolés de la littérature mondiale montrent une probabilité accrue d'anticorps anti-endomysium et/ ou anticorps anti-transglutaminase tissulaire à 2,75 (IC95 % : 1,35–5,61) et de MC prouvée par biopsie à 4,48 (IC95 % : 2,33-4,60) chez les patients présentant des symptômes du SII par rapport à des contrôles mais ce n'est pas confirmé par les études réalisées en Amérique du Nord avec un OR à 1,05 (IC95 % : 0,21-5,15) et à 0,93 (IC95 % : 0,13-6,63) pour une MC prouvée par biopsie. La probabilité accrue de MC est plus élevée dans les études menées en soins secondaires ou tertiaires et moins nette dans les études basées sur la population globale. La prévalence la plus élevée de MC a été signalée dans le SII avec diarrhée (SII-D) (EMA ou tTG 5,7 % (IC95 % : 3,0-9,1), suivi du SII mixte ou avec alternance de diarrhée et de constipation) SII-M (3,4 %, IC95 % : 1,4-6,2) ; la prévalence la plus faible a été signalée dans le SII avec constipation (SII-C) (2,1 %, IC95 % : 0,9-3,8). Les tests sont recommandés du fait des conséquences potentielles de l'absence du diagnostic de MC, de la disponibilité d'un traitement hautement efficace et de la rentabilité apparente d'un diagnostic précoce en cas de MC et d'un rendement coût-efficacité plus important pour le SII-D (17). L'ACG recommande un test sérologique de dépistage avec l'immunoglobuline A (IgA) anti- transglutaminase tissulaire et le dosage de l'IgA pour vérifier l'absence de déficit en IgA. En cas d'endoscopie haute, 6 biopsies du duodénum et du bulbe doivent être réalisées pour examen histologique (18).

Calprotectine fécale, lactoferrine fécale et CRP

L'ACG suggère de doser la calprotectine fécale[1] ou la lactoferrine fécale[2] et la C réactive protéine[1] chez les patients sans symptômes d'alarme en cas de suspicion de SII-D pour exclure une maladie intestinale inflammatoire (avec pour la CRP et la calprotectine fécale : Recommandation forte ; niveau de preuves modéré et pour la lactoferrine fécale : recommandation forte; niveau de preuve très faible).

L'absence de test diagnostic et de biomarqueurs pour le diagnostic du SII reste un problème important et il peut être difficile de distinguer le SII-D d'une maladie chronique inflammatoire de l'intestin (MICI) ; les symptômes seuls ne permettant pas toujours distinguer avec précision les 2 troubles (19). La probabilité de MICI dans le SII sans réaliser d'examens serait de 0,5 % à 1,2 % (20,21). En l'absence de symptômes d'alarme suggérant une maladie organique, la prévalence des MICI chez des patients atteints du SII est faible ; cependant, après 5 ans de symptômes, l'incidence est 2,6 à 5 fois plus élevée que chez les témoins (14,22). La vitesse de sédimentation des érythrocytes (VS) et protéine C-réactive (CRP) sont les 2 tests sérologiques les plus couramment utilisés pour exclure une MICI chez les patients atteints du SII-D, bien que les deux soient non spécifiques (23,24). Une méta-analyse complète a évalué l'utilité de tous ces marqueurs pour distinguer des patients avec SII, MICI ou des sujets sains et a constaté qu'une VS élevée ne pouvait pas faire la distinction entre les groupes de patients mais que la CRP et une calprotectine ≤ à 0,5 et 40 respectivement peuvent aider à exclure un MICI chez des patients avec symptômes de SII (25). Deux marqueurs fécaux de l'inflammation intestinale, la lactoferrine fécale (FL) (26,27) et la calprotectine fécale (fCal) (25,28,29), sont à la fois utile au diagnostic et peut-être supérieurs aux tests sérologiques (VS et CRP) pour distinguer MICI de SII (40-43). À tous les seuils de fCal, la valeur prédictive négative (VPN) est

supérieure à la CRP et à la VS (38). Une méta-analyse de la comparaison de l'endoscopie et de fCal a montré une sensibilité et une spécificité de fCal pour les MICI de 93 % (IC95 % : 85-97 %) et de 96 % (IC95 % : 79-99) respectivement (28). Le dosage immunoenzymatique de FL a une sensibilité plus faible (67 %-86 %) mais une spécificité plus élevée (96 % à 100 %) pour une MICI active *vs* SII avec une valeur prédictive positive et une VPN de 92 % à 100 % et de 80 % à 87 %, respectivement (27). Des tests rapides fécaux sont disponibles pour FL et fCal, qui peuvent être encore plus précis que les tests ELISA, bien qu'ils ne soient pas largement disponibles (30). Une hétérogénéité significative est observée entre les valeurs seuil pour FL qui est moins utile que fCal pour distinguer entre les 2 maladies (25). Le dosage de fCal réalisé avant la coloscopie pourrait permettre de diminuer de 50 % les coloscopies réalisées en utilisant le seuil de 50 µg/g (31).

Aujourd'hui seul le dosage de la CRP est recommandé en France dans le bilan initial, la calprotectine fécale pouvant être réalisée en cas de SII-D mais non remboursée (malgré une évaluation qui a été réalisée pour cette indication diagnostique par l'HAS en 2020). Elle coûte autour de 50 euros.

Examens de selles

L'ACG déconseille les tests de routine d'examen de selles pour les agents pathogènes entériques chez tous les patients atteints du SII (Recommandation conditionnelle ; preuves de faible qualité).

Le SII peut survenir dans les mois qui suivent une variété d'infections gastro-intestinales, y compris bactériennes (Campylobacter jejuni et Salmonella), virale (Norwalk) et parasitaires (Cryptosporidium spp. ou Giardia [Giardia duodenalis ou Giardia lamblia]) avec un OR de 3,51 (IC à 95 % 2,05-6,00). La prévalence combinée estimée du SII post-infectieux est de 11 % (IC95 % : 8,2-15,8), 4,2 fois plus élevé chez les personnes exposées à l'un de ces agents pathogènes par rapport aux individus non exposés. Le SII post-infectieux est plus fréquemment observé chez les femmes, après exposition à des antibiotiques, et en cas d'antécédents d'anxiété ou dépression (32). Les gastro-entérites bactériennes et virales sont souvent aiguës et associées à des symptômes d'alarme, alors que les infections parasitaires sont plus souvent asymptomatiques, autolimitées ou chroniques avec ballonnements, diarrhée et douleurs abdominales similaires au SII mais 41,9 % des patients avec une cause parasitaire d'entérite, développent un SII *vs* 13,8 % des patients ayant eu une infection bactérienne. L'infection à Giardia (giardiase) est l'agent pathogène le plus courant dans les États-Unis avec environ 20 000 cas signalés par an, bien que les taux soient en baisse depuis 2012 (5,8/100 000 habitants) et un risque relatif de développer le SII (Rome III) de 3,4 (IC95 % : 2,9-3,9). Les tests de recherche d'ovules et de parasites dans les selles sont souvent prescrits malgré un manque de preuves démontrant un changement dans le diagnostic ou la prise en charge. Cependant chez les patients avec facteurs de risque de la Giardiase, les tests sont indiqués et devraient être effectués par immuno-essais fécaux ou par PCR avec des sensibilités de 82 % à 100 % et des spécificités de 91,5 % à 100 %. Il est raisonnable d'effectuer des tests dans les pays en développement du fait d'une forte prévalence ou dans des situations particulières (par exemple, voyage dans des zones endémiques, mauvaise qualité de l'eau, camping, ou garderie). Comme les tests pour les infections bactériennes et virales et un traitement ultérieur n'empêchent pas le développement du SII, et l'exposition aux antibiotiques peut même être un facteur de risque de SII post-infectieux, l'ACG ne recommande pas de tester régulièrement ces agents chez les patients atteints d'un SII (32).

Coloscopie

L'ACG déconseille la coloscopie de routine chez les patients avec symptômes de SII de moins de 45 ans sans signes d'alarme (Recommandation conditionnelle ; preuves de faible qualité).

La prévalence élevée du SII peut être responsable d'un fardeau sanitaire et économique en raison d'examens inutiles comme la coloscopie qui est coûteuse et souvent réalisée chez ces patients pour confirmer l'absence de pathologie pouvant être responsable des symptômes intestinaux, telle qu'une MICI, une colite microscopique ou un cancer du côlon. La coloscopie est une charge importante pour le patient du fait des heures de travail perdues, de la morbidité de la préparation, des effets liés à la sédation et des coûts financiers directs. Le niveau de preuves pour la réalisation d'une coloscopie chez les patients plus jeunes sans signes d'alarmes (hématochézie, méléna, perte de poids involontaire, âge avancé d'apparition des symptômes, antécédents familiaux de MICI, de cancer du côlon ou d'une autre maladie gastro-intestinale notable) est faible (33). Ces signes d'alarme ont cependant une faible valeur prédictive (34) et le dépistage du cancer du côlon doit suivre les recommandations habituelles. Il n'est pas rare que la coloscopie soit normale, ainsi dans une vaste étude américaine réalisée chez 466 patients avec suspicion de SII et 541 contrôles, le taux de polypes du côlon était plus faible chez les patients atteints du SII par rapport aux témoins sains (7,7 % *vs* 26,1 %, P<0,0001) sans explication évidente (35). Les lésions les plus fréquentes retrouvées chez les patients atteints du SII pendant la coloscopie étaient les hémorroïdes, la diverticulose et les polypes (35). Dans une étude plus récente de 559 sujets avec un SII selon les critères de Rome III, les signes d'alarme s'accompagnaient d'un taux plus élevé de découverte de maladie, (pouvant même être présente sans signe d'alarme) avec une maladie de Crohn dans 7,4 % des cas et une maladie cœliaque dans 2,9 % des cas (33). Enfin, dans la plus grande étude à ce jour réalisée au Japon chez 4 528 sujets réalisant une coloscopie, des lésions organiques significatives étaient retrouvées chez 10,3 % des 203 patients (Rome III) dont 5 cancers coliques tous détectés chez des sujets âgés de plus de 50 ans (36). Il y a peu de données pour la réalisation d'une coloscopie dans le seul but d'éliminer une colite microscopique chez des patients avec SII-D, le risque étant plus fréquent chez les femmes de plus de 60 ans. Une méta-analyse récente a identifié les limites des critères de Rome puisque 32,5 % des patients atteints de colite microscopique satisferaient aux critères de Rome pour le SII-D tandis que les autres satisferaient ceux de diarrhée fonctionnelle (37). Chez les patients de plus de 45 ans, une coloscopie négative récente pour dépistage du cancer du côlon ou réalisée pour d'autres motifs devrait diminuer le besoin de réaliser une nouvelle coloscopie en l'absence de nouveaux signes d'alarme.

Stratégie diagnostique globale, positive *vs* d'exclusion.

L'ACG suggère une stratégie de diagnostic positive par rapport à une stratégie diagnostique d'exclusion pour les patients présentant des symptômes du SII pour diminuer les délais d'initiation d'un traitement approprié (Recommandation consensuelle ; incapable d'évaluer le niveau de preuve à l'aide de la méthodologie GRADE).

La saisie d'une histoire de la maladie de manière minutieuse, axée sur la présence de douleurs abdominales et de troubles du transit en l'absence de signes d'alarme, existant depuis plus de 6 mois, couplées à un examen physique et un minimum de tests diagnostiques suffisent à diagnostiquer en toute confiance un patient atteint du SII (2,8). Les professionnels de santé sont cependant souvent mal à l'aise avec une stratégie de diagnostic positif basée sur les symptômes et la définition de la maladie. La justification d'un diagnostic positif, par rapport à un diagnostic d'exclusion, repose sur le consensus et les données d'études existantes qui montrent un faible rendement diagnostic d'examens supplémentaires dans le cas d'un SII sans signe d'alarme, et un impact minimal sur le devenir ou la satisfaction des patients. Ainsi dans une « étude rétrospective réalisée chez près de 500 patients avec SII âgés de 18 à 49 ans, la coloscopie « pour tranquillité de l'esprit » (du patient ou du gastroentérologue !) n'a pas eu d'impact sur la réassurance du patient, sa qualité de vie ou la présence de symptômes psychologiques (38). Enfin, un diagnostic positif pourrait conduire à une amélioration de l'éducation et de la réassurance des patients, y compris en améliorant leurs connaissances sur la nature multifactorielle du SII, en améliorant l'acceptation du diagnostic et l'adoption plus précoce de stratégies efficaces. Aussi l'ACG recommande de retarder le bilan diagnostique lorsque cela est possible et de traiter empiriquement les patients atteints de SII.

L'ACG recommande une stratégie de diagnostic positive par rapport à une stratégie diagnostique d'exclusion pour les patients présentant des symptômes du SII pour améliorer le coût-efficacité (Forte recommandation ; niveau de preuve élevé).

La justification d'un diagnostic positif du SII par opposition à un diagnostic d'exclusion repose sur un consensus et des données d'études qui montrent un faible rendement diagnostique de examens réalisés à visée diagnostique chez les patients présentant des symptômes du SII sans signe d'alarme caractéristique et un impact minimal sur la suite de la prise en charge ou sur la satisfaction des patients. Le diagnostic par exclusion est le plus souvent réalisé par des généralistes ou des gastroentérologues non experts par rapports aux experts (8 % *vs* 70 %), à l'origine de dépenses supplémentaires liées à une multiplication par deux des examens réalisés (39). L'examen le plus fréquemment réalisé est la coloscopie, y compris chez des patients de moins de 50 ans. Le fait qu'un praticien affirme un diagnostic avec confiance lors de la consultation diminue la demande ultérieure d'autres examens par le patient (40). Dans une étude américaine dans les deux premières années, le coût du diagnostic d'exclusion représente 80 % des dépenses et les consultations et le traitement seulement 20 % (41). Une étude randomisée comparant les deux approches chez plus de 300 patients consultant en médecine générale et suivis un an avec, comme objectif primaire, la qualité de vie a confirmé que la stratégie de diagnostic positif était non inférieure à la stratégie d'exclusion avec un moindre coût (40 %) et sans retrouver aucune MICI, maladie cœliaque ou cancer (42). Une étude hollandaise a montré que si un généraliste fait un diagnostic positif avec confiance sans adresser le patient à un gastroentérologue, cela génère des économies importantes (1 842 euros par patient sur les 3 ans post diagnostic) (43). Certains facteurs prédisposent les patients à la réalisation excessive d'examens, le sexe féminin, un âge supérieur à 50 ans, l'existence de comorbidités (44). Une variabilité dans les pratiques de diagnostic peut aussi exister selon la région, comme cela a été montré aux USA, et selon le type de professionnel de santé (45).

Stratégie de prise en charge

L'ACG suggère de catégoriser les patients sur la base d'un sous-type précis de SII pour améliorer la prise en charge du patient (Recommandation consensuelle ; incapable d'évaluer le niveau de preuve à l'aide de la méthodologie GRADE).

Bien que les douleurs abdominales constituent le symptôme cardinal du SII, la détermination du trouble du transit prédominant est très importante pour une sélection appropriée des examens à réaliser à visée diagnostique et pour le choix des traitements même si les traitements pharmacologiques ne ciblent actuellement que le SII-D et le SII-C sur les 4 sous-types existants. Cependant pour plus de la moitié des patients le

Figure 1 : Échelle de consistance des selles de Bristol (Bristol Stool Scale Form)

Type 1		Selles dures et morcelées (en billes) d'évacuation difficile
Type 2		Selles dures, moulées en saucisse et bossselées
Type 3		Selles dures, moulées en saucisse, à surface craquelée
Type 4		Selles molles mais moulées, en saucisse (ou serpentin)
Typ 5		Selles molles morcelées, à bords nets et d'évacuation facile
Type 6		Selles molles morcelées, à bords déchiquetés
Type 7		Selles totalement liquides

sous-type prédominant peut changer sur une période d'un an incitant à redéfinir régulièrement le sous-type (46). Les patients avec un SII-D sont plus susceptibles d'avoir des douleurs et une impériosité à chaque selle, alors que les patients avec SII-C rapportent beaucoup plus symptômes et des symptômes entre les selles ; ainsi, le traitement de la douleur abdominale peut également différer entre les sous-types de patients (47). Pour définir avec précision le sous-type d'un patient avec SII, l'ACG recommande d'utiliser l'échelle de Bristol (*Bristol Stool Form Scale*) (48) pour caractériser la consistance (figure 1) mais uniquement les jours où le patient signale des selles anormales et en dehors d'un traitement qui pourrait modifier la consistance. Pour une évaluation la plus précise, la consistance peut être notée pendant 2 semaines dans un journal de selles, le sous-type selon Rome IV peut alors être déterminé et les décisions prises.

L'ACG ne recommande pas de tester les allergies alimentaires et la sensibilité aux aliments (IgE, prick test, panels d'IgG) chez tous les patients atteints du SII, à moins qu'il n'y ait des symptômes reproductibles en faveur d'une allergie alimentaire (Recommandation consensuelle ; incapable d'évaluer le niveau de preuve à l'aide de la méthodologie GRADE).

En effet les allergies alimentaires sont rares et ne surviennent que chez 1 à 3 % des adultes (49,50) et elles sont plus susceptibles de se produire chez les individus atopiques, mais pas plus chez les patients atteints du SII (51,52). La plupart des réactions indésirables aux aliments sont liées à une intolérance alimentaire ou sensibilité alimentaire (53-55). Les intolérances alimentaires sont définies comme une réaction indésirable à un aliment qui n'est pas à médiation immunitaire. Ces réactions peuvent se développer pour diverses raisons, notamment effets pharmacologiques des aliments (par exemple, salicylates, amines vasoactives, caféine, glutamate, sérotonine, tyramine et capsaïcine), défauts enzymatiques (par exemple, lactase et sucrase-isomaltase), défauts de transporteur (par exemple, fructose, glut-2 et glut-5), troubles fonctionnels (par exemple, la dyspepsie), ou des facteurs psychologiques (par exemple, l'anorexie et orthorexie). La sensibilité au gluten est l'une des réactions les plus fréquentes à la nourriture signalées par les patients atteints du SII ; dans de nombreux cas on pense cependant qu'il s'agit d'une maladie à médiation non immunologique et peut-être même d'une réaction à la présence d'hydrates de carbones non digestibles, ou malabsorbés comme les fructanes (56). De multiples tests sont commercialisés pour diagnostiquer les intolérances alimentaires ; cependant, aucun n'a été validé, et la plupart n'ont pas été soumis à des essais rigoureux en aveugle. Les panels d'IgG sériques n'ont pas été validés et ne peuvent être recommandés à l'heure actuelle (57). Les résultats des tests d'activation des leucocytes semblent intéressants mais doivent être confirmés (58).

L'ACG suggère que des tests de physiologie anorectale soient effectués chez les patients atteints du SII et présentant des symptômes évocateurs d'un trouble de la statique du plancher pelvien et/ ou une constipation réfractaire ne répondant pas au traitement médical standard (Recommandation consensuelle ; incapable d'évaluer le niveau de preuve à l'aide de la méthodologie GRADE).

Bien que la prévalence réelle de la dysfonction anorectale au cours du SII soit inconnue, elle survient dans tous les sous-types de SII (SII-D, SII-C et SII-M) avec des taux de prévalence estimés à 40 % en pratiques de soins tertiaires (59-62). Le SII est un trouble multifactoriel et les symptômes seuls ne permettent pas de distinguer avec précision le SII de la défécation dyssynergique parce dans les deux cas les patients ont souvent des difficultés avec la poussée et l'évacuation des selles (59,62-64). Le diagnostic précis de défécation dyssynergique nécessite des tests physiologiques avec mise en évidence d'anomalies de la défécation identifiées par 2 des 3 tests suivants : la manométrie ano-rectale, le test d'expulsion du ballonnet et/ ou l'évaluation de l'évacuation par imagerie (défécographie ou déféco-IRM) (65).

Traitements

L'ACG recommande un essai limité d'un régime pauvre en FODMAP chez les patients atteints de SII pour améliorer les symptômes globaux (Recommandation conditionnelle ; niveau de preuves très faible).

Les FODMAPs entraînent une augmentation de la sécrétion d'eau au niveau de l'intestin grêle et une augmentation des fermentations dans le côlon, produisant ainsi des acides gras à chaînes courtes et des gaz qui peuvent entraîner une distension luminale et le déclenchement de symptômes liés aux repas chez les patients atteints du SII. Une méta-analyse récente a identifié 7 essais cliniques contrôlés randomisés (ECR), qui ont inclus 397 patients atteints du SII, évaluant le régime pauvre en FODMAP *vs* plusieurs comparateurs différents (66). Deux essais portant sur 71 patients atteints du SII comparaient le régime pauvre en FODMAP avec un régime habituel (67,68). Trois essais incluant 271 patients avec SII ont comparé un régime pauvre en FODMAP à une autre intervention de régime actif (69-71). Une étude a comparé le régime pauvre en FODMAP avec un régime riche en FODMAP, et une a fourni aux patients atteints du SII un régime faible en FODMAP suivi d'une nouvelle dose de FODMAP contrôlée par placebo (72,73). Tous les essais publiés ont été jugés à haut risque de biais (74). Le régime pauvre en FODMAP était associé à une réduction des symptômes globaux du SCI par rapport aux différents comparateurs [risque relatif 0,69 ; IC95 % : 0,54-0,88, I2525 % ; (74-76)]. Les 3 essais comparant le régime faible en FODMAP à une alternative de régime ont montré une tendance non significative en faveur du régime pauvre en FODMAP (RR 0,82 ; IC95 % : 0,66-1,02) (69,70,77). Fait intéressant, 2 études, qui ont comparé un régime faible en FODMAP réalisé avec une diététicienne et un régime avec des conseils diététiques standardisés anglo-saxons ont trouvé des différences non significatives dans les proportions de patients signalant un soulagement adéquat de leurs symptômes globaux (76,78) mais ces essais sont plus difficiles à interpréter car ils n'ont pas été contrôlés par un placebo, mais il s'agissait d'essais comparatifs évaluant 2 interventions actives. La plupart des essais ont également rapporté des avantages du régime pauvre en FODMAP pour les symptômes individuels du SII, en particulier pour les douleurs abdominales et les ballonnements (70). Un essai n'a pas réussi à constater une amélioration significative de la qualité de vie générale, tandis qu'un autre a rapporté une amélioration significative de la qualité de vie spécifique à la maladie (69,79). Dans l'ensemble, le régime pauvre en FODMAP semble

sûr et sans événements indésirables (EI), bien qu'une restriction à long terme et stricte des FODMAPs puisse entraîner des carences en micronutriments (76,78). Malgré de nombreuses études, de nombreuses questions sur le régime pauvre en FODMAP restent sans réponse. On manque de données à long terme de qualité qui portent sur l'efficacité, la compliance, et les risques, y compris de modification involontaire du microbiote. Il est extrêmement important pour les professionnels de santé conseillant le régime pauvre en FODMAP d'informer correctement leurs patients sur les 3 phases du régime (la première étape est la substitution des aliments avec des aliments à faible teneur en FODMAP pendant 2 à 6 semaines pour voir si on est répondeur ; la deuxième étape est une réintroduction progressive d'aliments contenant des FODMAPs dans le régime tout en évaluant les symptômes pour déterminer leurs sensibilités ; la troisième étape est personnalisation de l'alimentation pour éviter les aliments qui déclenchent des symptômes et pour une utilisation prolongée du régime. Presque toutes les recherches disponibles se sont concentrées sur la restriction en FODMAPs. L'ACG estime, bien que cela ne soit pas démontré pour l'instant, que la complexité du régime pauvre en FODMAP, combiné au risque potentiel de carences nutritionnelles, ainsi que le temps et les ressources nécessaires pour fournir des conseils appropriés sur les 3 phases du régime, nécessite les services d'un diététicien correctement formé. Si un diététicien spécialisé en gastroentérologie n'est pas disponible ou si le patient n'a pas les moyens de consulter un diététicien, il est important qu'on donne au patient un matériel pédagogique qui peut lui permettre de mettre en œuvre le régime d'une manière médicalement responsable.

L'ACG suggère d'utiliser des fibres solubles, mais pas des fibres insolubles, pour traiter les symptômes globaux du SII (Forte recommandation ; niveau de preuve moyen).

Une définition largement acceptée décrit les fibres alimentaires comme tous les glucides qui ne sont ni digérés ni absorbés dans l'intestin grêle et ont un degré de polymérisation de 3 unités monomères ou plus ; les fibres ont toute une gamme d'effets bénéfiques pour la santé, et pour cette raison, la plupart des experts recommandent 25 à 35 g d'apport total en fibres par jour (123). Les fibres alimentaires ont des effets divers et incomplètement compris sur le tractus gastro-intestinal impliquant le microbiote, le métabolisme, le temps de transit, la consistance des selles et l'absorption des acides biliaires. Les fibres alimentaires sont fréquemment recommandées pour améliorer les symptômes chez les patients atteints de SII avec constipation prédominante. En général, on distingue différents types de fibres sur la base de leur solubilité, viscosité et leur capacité à résister à la fermentation dans le côlon. Les fibres solubles se trouvent dans le psyllium, l'avoine, le son, l'orge et les haricots. Les fibres insolubles se trouvent dans le son de blé, les céréales complètes et certains légumes. Des fibres qui exercent des effets laxatifs ont tendance à augmenter la teneur en eau des selles et à résister à la fermentation colique. Inversement, les fibres qui fermentent dans le côlon perdront leur capacité de rétention d'eau et produisent du gaz qui pourrait aggraver les symptômes de ballonnements et de flatulences.

Une revue systématique récente avec méta-analyse sur les fibres dans le SII (80) a identifié 15 ECR impliquant 946 patients. Six essais ont fourni des informations concernant les sous-types du SII, dont 2 essais ont recruté uniquement des patients atteints du SII-C. Les critères d'évaluation des études étaient très variables et ne respectaient pas les recommandations actuelles. Les fibres ont un avantage statistiquement significatif pour les symptômes du SII par rapport au placebo (RR d'absence d'amélioration des symptômes de SII =0,87 ; IC95 % : 0,80-0,94). Six études chez 411 patients avec SII ont évalué le son, une fibre insoluble, non visqueuse, peu fermentescible, 7 études incluant 499 patients ont évalué la cosse d'ispaghula, une fibre soluble, visqueuse, peu fermentescible et 3 études ont évalué des « fibres concentrées » comme les graines de lin ou le son de riz. Le son n'a fourni aucun avantage significatif pour les symptômes du SII tandis que l'ispaghule a amélioré les symptômes du SII avec un nombre nécessaire de patients à traiter [NNT] de 7. Les données sur les effets indésirables ont été fournies par 7 essais. Trente-six pour cent des patients recevant des fibres ont signalé un EI, par rapport à 25,1 % avec le placebo (RR 1,06 ; IC95 % : 0,92-1,22), sans pouvoir évaluer les EI selon le type de fibre. La capacité d'améliorer la viscosité et la fréquence des selles plaide logiquement en faveur de l'utilisation de fibres chez les patients atteints du SII-C, bien que le niveau de preuves à l'appui de cette affirmation soit faible.

L'ACG déconseille actuellement l'utilisation des antispasmodiques disponibles aux États-Unis pour traiter les symptômes globaux du SII (Recommandation conditionnelle ; niveau de preuve faible).

Les antispasmodiques restent l'un des traitements les plus fréquemment utilisés pour le SII. Évaluer leur efficacité sur les symptômes globaux du SII est difficile parce que la classe comprend plusieurs agents avec différents mécanismes d'action. Globalement, les antispasmodiques entraînent une relaxation du muscle lisse intestinal réduisant ainsi la motricité gastro-intestinale (81). Une myriade de différentes formulations sont disponibles, y compris des relaxants directs du muscle lisse, des antagonistes du calcium, des dérivés de la scopolamine, et des traitements combinés. Les recommandations historiques en faveur du rôle des antispasmodiques pour le traitement des symptômes globaux du SII ont été basées sur des revues systématiques et des méta-analyses incluant tous les agents (82). Trois antispasmodiques sont commercialisés aux USA – dicyclomine, hyoscyamine et hyoscine – avec un manque de données soutenant leur efficacité, des données vieilles de plusieurs décennies et de mauvaise qualité (petite taille des échantillons, manque de critères d'inclusion standardisés, différents types d'études et différents critères d'évaluation). Les effets secondaires sont fréquents notamment anticholinergiques en particulier chez les personnes âgées, bien que des données anecdotiques suggèrent que ces agents sont relativement sûrs.

La recommandation de l'ACG ne prend en compte que des médicaments approuvés pour leur utilisation aux États-Unis, même si des données plus robustes soutiennent l'utilisation d'antispasmodiques différents disponibles à l'international. En France nous recommandons l'usage des antispasmodiques sans effet anticholinergique qui ont des études randomisées contre placebo positives.

L'ACG suggère l'utilisation de menthe poivrée pour soulager les symptômes globaux du SII (Recommandation conditionnelle ; niveau de preuves faible).

La menthe poivrée (*Mentha piperita*) est un produit naturel/à base de plantes qui est un remède « populaire » contre le SII. Bien que les bienfaits cliniques de l'huile de menthe poivrée pour les patients avec SII soient le plus souvent attribués au blocage par le L-menthol des canaux calciques et la relaxation résultante du muscle lisse, plusieurs autres explications potentielles sont possibles, y compris la modulation des canaux transitoires TRVP qui peut avoir des effets sur les sensations viscérales, des effets antimicrobiens et anti-inflammatoires directs, et la modulation du stress psychosocial. Des études translationnelles ont montré que l'huile de menthe poivrée exerce des effets sur l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, la vésicule biliaire et le colon (83). La méta-analyse la plus récente évaluant l'efficacité de l'huile de menthe poivrée contre placebo pour le SII a identifié 12 ECR avec 835 malades (84) avec des études asiatiques, européennes et nord-américaines avec des effectifs relativement faibles (n =18-178 patients) et de courte durée (2 à 12 semaines). Les études incluses n'ont pas permis une analyse significative par sous-groupe de transit. Toutes les études incluses ont évalué des schémas posologiques en continus et aucune des études n'a évalué l'impact de l'huile de menthe poivrée à la demande. Pour l'amélioration des symptômes globaux du SII, le RR de 7 ECR pour l'huile de menthe poivrée (n =253) *vs* le placebo (n =254) était de 2,39 (IC95 % : 1,93-2,97 ; P < 0,00001), et pour les douleurs abdominales, 6 ECR ont donné un RR de 1,78 (IC95 % : 1,43-2,20 ; P < 0,00001) avec un NNT de 3 pour les symptômes globaux du SII et de 4 pour les douleurs abdominales. Un essai contrôlé randomisé récemment publié qui n'a pas été inclus dans cette méta-analyse mérite d'être cité (85), 190 patients des Pays-Bas avec SII (Rome IV) ont été randomisés pour recevoir 182 mg d'huile de menthe poivrée libérée dans l'intestin grêle, la région iléo-colique, ou un placebo pendant 8 semaines sans différence dans le critère d'évaluation principal (% de patients avec une réduction de 30 % par rapport à la basale de la moyenne hebdomadaire du pire score quotidien de douleur) entre les groupes à la semaine 4 (libération de l'intestin grêle 46,8 %[P =0.170], libération iléo-colique 41,3 % [P =0,385], et placebo 34,4 %). Cependant, par rapport au placebo, l'huile de menthe poivrée libérée au niveau de l'intestin grêle améliorait le score de douleur abdominale (P =0,016), l'inconfort (P =0,020) et la sévérité du SII (P =0,020). Dans 8 ECR, les effets indésirables étaient similaires entre l'huile de menthe poivrée et le placebo (9,3 % contre 6,1 %, respectivement ; RR 1,40 ; IC95 % : 0,87 à 2,26 ; P =0,16) (84). Malgré ces résultats encourageants en terme d'EI, les effets de l'huile de menthe poivrée sur l'œsophage et le sphincter inférieur de l'œsophage peuvent entraîner le développement de brûlures d'estomac chez certains patients (86) et l'utilisation de formulation gastro-résistantes d'huile de menthe poivrée peut être préférable. Seul un petit nombre de formulations de menthe poivrée disponibles dans le commerce ont fait des tests d'efficacité et de sécurité rigoureux (87). D'autres essais à grande échelle et méthodologiquement rigoureux pour déterminer la formulation optimale, et les avantages relatifs dans différents SII sous-groupes et l'efficacité comparative sont encouragés.

En France nous suggérons l'utilisation d'une forme de menthe poivrée gastro-protégée qui a montré son efficacité en traitement continu contre placebo (88).

L'ACG déconseille les probiotiques pour le traitement des symptômes globaux du SII. (Recommandation conditionnelle ; très faible niveau de preuve).

L'utilisation de probiotiques comme traitement potentiel du SII a augmenté dans la dernière décennie de pair avec l'intérêt sur le microbiote. Cependant, les études examinant les probiotiques pour le SII ont inclus de multiples probiotiques, des études monosouches ou multisouches et ces études ont souvent de faibles effectifs, sont monocentriques et ne suivent pas les critères de la FDA pour l'approbation des thérapies pharmacologiques rendant des recommandations difficiles. Une méta-analyse récente a étudié l'effet des probiotiques dans le traitement du SII (89) ; 37 essais étaient éligibles (21 avec des multisouches) totalisant 4 403 sujets (16 à 391 sujets par étude). L'effet global des probiotiques multisouches, tiré par quelques études, a démontré un effet significatif (RR 0,79, IC95 % : 0,68-0,91) pour l'amélioration des symptômes, mais avec une hétérogénéité entre les études et des biais de publication. Les combinaisons multisouches semblent avoir une efficacité modeste sur la douleur abdominale et pas d'efficacité sur les ballonnements. Les études sur les probiotiques monosouches ont eu moins d'efficacité dans cette méta-analyse (151) et notamment pour Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp. et Saccharomyces spp. à l'inverse de Escherichia spp. et Streptococcus spp. qui ont démontré un bénéfice (IC 0,79-0,93 et 0,53-0,99, respectivement) avec des résultats basés sur seulement 2 études pour Escherichia spp. et 1 de 39 patients pour Streptococcus faecium. Plusieurs grandes études ont rapporté l'efficacité de certaines souches spécifiques de probiotiques comme le Bifidobacterium infantis 35624 (à 10^8 ufc/ml) *vs*. Placebo (90).

En France, en l'absence d'extrapolation possible d'une souche à une autre pour les probiotiques nous ne recommandons que l'utilisation de souches disponibles qui ont montré leur efficacité dans des études randomisées contre placebo (90-92). Concernant les prébiotiques qui ne sont pas abordés dans ces recommandations de l'ACG, dans une revue systématique avec méta-analyse de 2018 reprenant 3 études randomisées contre placebo avec au maximum 98 patients et des quantités variables de différents prébiotiques (2,5 g à 20 g) pendant 4 à 12 semaines, seule une étude réalisée en simple aveugle a mis en évidence une efficacité sur un score global de symptômes sans améliorer les douleurs abdominales (89).

L'ACG déconseille l'utilisation de produits à base de PEG pour soulager les symptômes globaux de SII chez les personnes atteintes du SII-C (Recommandation conditionnelle ; niveau de preuves faible).

Le polyéthylène glycol (PEG) est un laxatif osmotique peu coûteux, largement disponible en vente libre et approuvé par la FDA des États-Unis pour la constipation occasionnelle selon plusieurs ECR (93,94). Quatre essais sur la constipation idiopathique chronique (N =573) ont donné un NNT de 3 pour le PEG (IC95 % 2-4) pour une amélioration de la fréquence et de la consistance des selles (9).

Cependant, son efficacité pour le SII-C n'a pas été confirmée car les ECR n'ont pas réussi à montrer que le PEG améliore globalement les symptômes ou les douleurs chez les patients atteints du SII-C, même avec un effet sur la constipation (9,82,95,96).

En France, bien que n'ayant pas d'agrément pour le SII et du fait de l'absence de nombreux traitements pour la constipation qui sont disponibles aux USA, on considère que ce traitement peut être utilisé dans le SII-C pour la constipation en association avec des traitements ciblant les autres symptômes.

L'ACG recommande l'utilisation d'activateurs de canaux chlorure pour traiter les symptômes du SII-C. Forte recommandation ; qualité moyenne des preuves.

La lubiprostone est un analogue de la prostaglandine E1 à action locale avec haute affinité pour les canaux chlorure de type 2 situés dans la partie apicale des membranes des cellules épithéliales intestinales (97). L'activation de ces récepteurs augmente la sécrétion intestinale et le péristaltisme (97). La lubiprostone est classée comme sécrétagogue et est approuvée par la FDA pour le traitement des femmes adultes avec SII-C à la dose de 8 mg deux fois par jour. La lubiprostone a été évaluée dans 3 ECR et une étude revue systématique/méta-analyse de haute qualité (9,98,99). Elle réduit le risque de persistance des symptômes globaux du SII de 0,91 (IC95 % : 0,87-0,95) avec un NNT de 12,5. En prenant en compte les nouveaux critères FDA de 2012 (amélioration simultanée des douleurs et des troubles du transit) l'efficacité est supérieure au placebo (23,8 % *vs*. 12,6 %, respectivement, P =0,012) (100), il faut attendre 2 mois pour voir les courbes se séparer avec celle du placebo mais l'effet est maintenu ensuite pendant le 3e mois ou au-delà si le traitement est maintenu. La diarrhée (6 % à 14 %) et les nausées (8 % à 19 %) sont les EI les plus fréquents, les nausées pouvant être diminuées par la prise du traitement pendant le repas.

La lubiprostone n'est pas approuvée en Europe et n'est pas disponible en France.

L'ACG recommande l'utilisation d'activateurs de guanylate cyclase pour traiter les symptômes globaux du SII-C (Forte recommandation ; niveau de preuves élevé).

Les agonistes de la guanylate cyclase-C (GC-C) ciblent les récepteurs GC-C résidant dans les membranes apicales des cellules épithéliales intestinales. Il existe actuellement 2 agents approuvés par la FDA des États-Unis pour le traitement de SII-C–linaclotide à 290 μg/j (101–105) et plecanatide à 3 mg/j (101,106,107). Les deux activent des récepteurs GC-C, augmentant la sécrétion de liquide intestinal et le péristaltisme, avec des essais précliniques identifiant une diminution de l'activation des neurones nociceptifs viscéraux. Ces agents sont classés comme sécrétagogues. Ces effets expliquent les améliorations globales observées avec le linaclotide ou le plécanatide. Des études récentes comparatives suggèrent que les deux sont d'efficacité comparable, sûrs et bien tolérés (101). Avec le linaclotide le risque relatif de persistance des symptômes globaux du SII est de 0,80 (IC95 % : 0,76-0,85) avec un NNT =6) (3,177) et un OR de réponse de 2,43 (IC à 95 % 1,48–3,98 ; NNT = 6) ; les courbes se séparent de celle du placebo après une semaine. Globalement, 34 % des patients ont satisfait le critère FDA d'amélioration simultanée du transit et de la douleur (175-178). L'EI le plus courant est la diarrhée chez 20 % des cas *vs.* 3 % recevant un placebo (P < 0,0001) et entraînant un arrêt du traitement chez 5 % des patients. Avec le plecanatide, le risque relatif de persistance des symptômes globaux est de 0,88 (IC95 % : 0,82-0,94 ; NNT =10) (141) et un OR de réponse au traitement de 1,87 (IC95 % : 1,47-2,38 ; NNT =9) par rapport au placebo utilisant le critère FDA atteint par 26 % des patients randomisés dans les essais de phase III ; la diarrhée sévère ou non n'est pas plus fréquente qu'avec le placebo.

Aucun de ces traitements linaclotide, plecanatide n'est disponible en France, malgré un agrément européen pour le linaclotide.

L'ACG suggère que le tegaserod (agoniste 5-HT4) soit utilisé pour traiter les symptômes du SII-C chez les femmes de moins de 65 ans avec ≤ 1 facteur de risque cardiovasculaire et qui n'ont pas répondu adéquatement aux sécrétagogues (Recommandation conditionnelle ; niveau de preuve faible).

La sérotonine (5-HT) est un neurotransmetteur qui module la motricité et la sensibilité gastro-intestinales. La stimulation du récepteur de type 4 de la sérotonine (5-HT4) initie le réflexe péristaltique et accélère le transit GI, et entraîne une diminution de l'hypersensibilité viscérale dans des modèles animaux, chez des volontaires sains et chez les personnes atteintes du SII (108). Onze essais randomisés contrôlés par placebo ont évalué l'efficacité du tegaserod pour le SII-C. Dans une étude pivot pour le critère d'évaluation principal, un soulagement global des symptômes, a été atteint par 46,4 % et 50 % des patients recevant 2 et 6 mg deux fois par jour de tegaserod, respectivement, contre 36,6 % de ceux recevant le placebo (P, 0,05). Une revue systématique et une méta-analyse de ces 11 essais a été réalisée incluant 9 242 patients (Rome I dans 6 essais, et 5 avec Rome II), dont 9 essais avec la posologie approuvée de tegaserod, 6 mg x 2/j avec une diminution du risque d'avoir des symptômes persistants du SII-C par rapport à ceux traités par placebo (RR 0,85 ; IC95 % : 0,80-0,90) (109). Dans les essais cliniques, la diarrhée est l'EI le plus fréquent, survenant chez 6 % des patients traités par tegaserod contre 2 % pour ceux traités par placebo (109).

En ce qui concerne les EI graves, le tegaserod, approuvé par la FDA en 2002, a été volontairement retiré du marché 5 ans plus tard en raison de préoccupations concernant un petit excès d'événements cardiovasculaires chez des patients avec facteurs de risques cardiovasculaires, de fait malgré une réintroduction ultérieure aux USA accompagnée de précautions il n'a jamais été approuvé en Europe et n'est pas disponible en France.

L'ACG ne suggère pas l'utilisation de chélateurs des acides biliaires pour traiter les symptômes du SII-D (Recommandation conditionnelle ; très faible niveau de preuve).

La malabsorption des acides biliaires (BAM) est une affection caractérisée par une incapacité à réabsorber suffisamment d'acides biliaires dans l'iléon terminal. Les acides biliaires excessifs dans le côlon sont exposés à la flore conduisant à la production d'acides biliaires secondaires qui peuvent augmenter la sécrétion colique de liquide, entraînant ainsi la diarrhée. Cela pourrait être un mécanisme présent dans un sous-groupe de patients avec SII-D. Un mécanisme possible est la cholécystectomie qui entraîne un changement dans le

timing de délivrance de la bile au niveau de l'intestin grêle ; une autre forme idiopathique peut-être liée à une anomalie de la réabsorption des acides biliaires chez certains patients qui pourrait concerner 28 % de patients (110) mais les différents tests pour explorer cette malabsorption (test au SeHCAT marqué au sélénium, dosage fécal des acides biliaires, un niveau élevé de C4 sérique ou bas du FGF-19) ne sont pas disponibles en routine notamment en France. Sur la base de ces résultats, les chélateurs des acides biliaires ont été suggéré comme traitement pour le SII-D. Une étude ouverte chez 27 sujets avec SII-D a examiné la présence de BAM et les réponses au traitement par colestipol (111) avec une amélioration significative des scores de sévérité du SII et 15/27 (55,5 %) ont été considérés comme des répondeurs. Dans un essai monocentrique récent en ouvert, le colesevelam a une dose de 1,875 mg par jour a entrainé une diminution de l'excrétion fécale des acides biliaires avec une réduction modeste du Bristol Stool Score (P =0,043) parmi les 12 sujets traités (112).

En France, ces traitements comme d'autres ayant eu un agrément aux USA pour le SII-D ne sont pas disponibles, aussi en cas de suspicion de BAM on peut suggérer utiliser la colestyramine 4 g x 2 ou 3 par jour à prendre avant les repas en arrêtant ce traitement en l'absence d'efficacité (113).

L'ACG recommande l'utilisation de la rifaximine pour traiter les symptômes globaux du SII-D (Forte recommandation ; niveau de preuve modéré).

La rifaximine est un antibiotique non absorbable qui est approuvé par la FDA pour le traitement des patients atteints du SII-D et qui repose sur l'hypothèse qu'une partie des patients avec SII-D a une pullulation de bactéries au niveau de l'intestin grêle. Différents ECR contre placebo ont été réalisés avec, en poolant les résultats de 2 essais au design similaire, un bénéfice significatif mais modeste par rapport au placebo sur le critère d'évaluation de la FDA avec dans le mois qui suit un traitement court (2 semaines de rifaximine) 40,8 % des sujets avec une amélioration à la fois des douleurs abdominales et de la consistance des selles contre 31,7 % avec le placebo (P < 0,001) (114). Selon une méta-analyse incluant 5 ECR, le NNT serait de 9 (89). Une étude a aussi montré un bénéfice à un retraitement en cas de rechute des symptômes à distance ; deux retraitements après rechute sont aujourd'hui validés aux USA (115). Ce traitement serait bien toléré et malgré des craintes initiales ne semble pas induire de résistance microbienne stable.

Ce traitement dont le mécanisme d'action n'est pas clairement démontré même s'il est plus efficace en cas de *Breath Test* positif (56 % *vs.* 25 %) n'est pas remboursé en France pour cette indication, et reviendrait à plus de 100 euros par cure de 15 jours.

L'ACG recommande que l'alosétron soit utilisé pour soulager les symptômes SII-D chez les femmes présentant des symptômes graves et qui ont échoué à un traitement conventionnel (Recommandation conditionnelle ; niveau de preuves faible).

La sérotonine (5-hydroxytryptamine ; 5-HT) joue un rôle important rôle dans la modulation de la sensation viscérale et de la motilité (116). L'alosétron est un antagoniste 5-HT3, dont le principal mécanisme d'action dans le traitement du SII-D est le ralentissement du transit. Deux méta-analyses récentes ont confirmé l'efficacité de l'alosétron pour le SII-D. Le premier a donné un risque relatif de persistance de symptôme de 0,79 (IC à 95 % 0,69-0,90 ; NNT = 7,5) sur la base de 8 ECR (109) et le second une amélioration globale des symptômes RR 1,58 (IC à 95 % 1,42-1,75) sur la base de 3 ECR (117). Ce produit a été volontairement retiré du marché en novembre 2000, compte tenu de taux accrus de colite ischémique, de constipation compliquée, d'obstruction ou de perforation et même de décès en phase de post-commercialisation. L'alosetron a ensuite été réintroduit en limitant l'usage aux femmes présentant des symptômes chroniques (0,6 mois) sévères du SII-D qui, auparavant, n'avaient pas répondu aux thérapies traditionnelles mais ce traitement n'est pas approuvé en Europe.

L'ondansétron, un autre agoniste 5-HT3, est approuvé par la FDA et en Europe et disponible en France pour le traitement des nausées ou vomissements lié à la chimiothérapie. Il a fait l'objet de deux études croisées pour le SII qui ont montré une amélioration des symptômes intestinaux (fréquence et consistance des selles), mais pas des douleurs abdominales ou de l'inconfort (118). La constipation est plus fréquente avec l'ondansetron qu'avec le placebo (9 % *vs.* 2 %). Aucun cas de constipation sévère ou de colite ischémique n'a été identifié. Une grande internationale étude de phase III, l'essai « TRITON » est actuellement en cours pour évaluer davantage l'innocuité et l'efficacité de cet agent chez les patients avec SII-D.

L'ACG suggère d'utiliser des agonistes/antagonistes opioïdes mixtes pour traiter les symptômes globaux du SII-D. (Recommandation conditionnelle ; niveau de preuve modéré).

L'éluxadoline, qui a des propriétés agonistes des récepteurs mu- et kappa opioïde à action périphérique et antagoniste des récepteurs delta-opioïdes, est approuvé par la FDA pour le traitement des patients (hommes et femmes) avec un SII-D à la posologie de 100 mg p.o., bien qu'une dose plus faible (75 mg) puisse être recommandée pour certains patients (119). Deux grands essais de phase 3 randomisés en double aveugle, contrôlés par placebo études, ont évalué l'efficacité et l'innocuité de eluxadoline chez des patients selon Rome III pour le SII-D (120) avec les critères de jugement de la FDA : une amélioration des douleurs ≥ 30 % avec amélioration du transit (Bristol < 5) en même temps pour 50 % du temps. Les résultats poolés des 2 études sont supérieurs à ceux du placebo pendant les 12 premières semaines (26,2 % et 27,0 %, *vs.* 16,7 %, respectivement, P <0,001) et les 26 premières semaines (26,7 % et 31,0 %, contre 19,5 % ; P <0,001) avec un NNT pour l'amélioration des symptômes de 10 et 9 (pour les semaines 1 à 12 et semaines 1 à 26, respectivement). Ce traitement est efficace chez ceux en échec de loperamide. L'EI le plus fréquemment rapporté avec l'utilisation d'eluxadoline est la constipation (8 % contre 2,5 % pour le placebo) et la nausée (7,7 % *vs.* 5 % pour le placebo) ; un spasme du sphincter d'Oddi dans 0,5 % des cas chez les patients sans vésicule biliaire (121) et une pancréatite dans 0,4 % ont fait contre-indiquer ce traitement chez les patients ayant des antécédents de pancréatite, cholécystectomisés, ayant des antécédents d'alcoolisme ou un alcoolisme, et ou une toxicomanie.

Malgré un agrément au niveau européen (EMA), l'eluxadoline n'est pas disponible en France.

L'ACG recommande que les Antidépresseurs tricycliques soient utilisés pour traiter les symptômes globaux du SII (Forte recommandation ; niveau de preuve moyen).

Les antidépresseurs tricycliques sont des neuromodulateurs, qui comprennent l'amitriptyline, la nortriptyline, l'imipramine et la désipramine. On pense qu'ils améliorent la douleur viscérale et les douleurs d'origine centrale en agissant sur la noradrénaline, et les récepteurs dopaminergiques, ce qui en fait des candidats intéressants pour le traitement des douleurs abdominales liées au SII (122). Ils peuvent également améliorer les douleurs abdominales du fait d'effets anticholinergiques , et aux doses plus élevées, peuvent également ralentir le transit gastro-intestinal, améliorant ainsi les symptômes de diarrhée chez certains patients (122,123). Ils peuvent aussi agir sur la détresse psychologique qui peut être induite par la maladie en agissant sur les récepteurs dopaminergiques et noradrénergiques. Le risque relatif d'absence d'amélioration des symptômes du SII est plus faible qu'avec un placebo (RR 0,65, IC95 % : 0,55-0,77) avec un NNT de 4,5 (IC95 % : 3,5-7). Ils sont plus efficaces que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Les EI sont plus fréquents qu'avec le placebo (RR 1,59 ; IC à 95 % 1,23-2,06), avec une somnolence et une sécheresse de la bouche (36 % *vs*. 15 %), des insomnies (24 % *vs*. 13 %), une constipation (23 % *vs*. 6 %), des bouffées vasomotrices (23 % contre 5 %), des palpitations (9 % contre 2 %) et une diminution de l'appétit (8 % contre 1 %) (124) ; le NNH pour avoir un EI variait entre 9, et 18 pour des EI entraînant l'arrêt du traitement (9,123). Le traitement devrait être débuté à faible dose (par exemple, 10 mg d'amitriptyline ou 10 mg de désipramine) avec une augmentation progressive de la dose pour atteindre un soulagement thérapeutique des symptômes tout en minimisant les effets secondaires (122).

L'ACG suggère que les psychothérapies dirigées sur l'intestin soient utilisées pour traiter les symptômes globaux du SII (Recommandations conditionnelles ; niveau de preuves très faible).

Des avancées dans notre compréhension de l'axe microbiote intestin-cerveau, et les progrès dans les neurosciences cognitives et la science de l'intervention comportementale ont montré que les psychothérapies efficaces dans le traitement de la dépression, de l'anxiété et la douleur chronique peuvent être adaptées pour gérer les principaux symptômes du SII, y compris les douleurs abdominales, les troubles du transit, et la qualité de vie. Les psychothérapies dirigées sur l'intestin, qui comprennent la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et l'hypnothérapie améliorent la sévérité des symptômes du SII en ciblant les facteurs cognitifs et affectifs connus pour provoquer les symptômes. Les états cognitifs et affectifs sont dirigés par les centres émotionnels du cerveau et déterminent comment un stimulus venant de l'intestin est perçu, interprété et régulé. Une peur des symptômes, un catastrophisme, des biais attentionnels, une hypervigilance, une somatisation et une sensibilité au stress sont des exemples de facteurs cognitivo-affectifs qui ont un impact négatif sur le SII. Les traitements impliquent un large éventail de techniques basées sur les compétences, y compris l'entraînement à la relaxation, le recadrage cognitif de pensées inutiles, l'exposition et l'expérimentation comportementale autour de l'évitement des symptômes ou des conditions dans lesquels ils se produisent. Ils peuvent également inclure des techniques qui modifient la perception de la douleur en activant les centres cérébraux qui régulent négativement les sensations de l'intestin et augmentent la flexibilité psychologique, l'acceptation, et l'auto-efficacité (125,126). Dans les études évaluant ces traitements à visée centrale, les traitements pharmacologiques sont souvent autorisés et le faible nombre de patients dans les études ainsi que des modalités variables d'administration des traitements d'une étude à l'autre et la difficulté d'avoir un placebo, rendent plus difficiles une évaluation de l'efficacité globale des différentes techniques entre-elles ou en comparaison à des traitements plus classiques. Cependant la bonne tolérance de ces traitements, quand ils sont réalisés par des professionnels qualifiés, un NNT pour améliorer la sévérité seulement à 4, et la durabilité de leur effet même après l'arrêt des séances, plaident pour leur utilisation de manière isolée ou en association avec les autres traitements.

En France, l'hypnose qui peut être réalisée en séance individuelle ou en groupe est beaucoup plus utilisée que les thérapies cognitivo-comportementales. La méditation pleine-conscience est également validée dans cette indication de manière plus récente et se développe aussi.

L'ACG déconseille l'utilisation de la greffe fécale pour le traitement des symptômes globaux du SII (Forte recommandation ; preuves de très faible qualité).

De nombreuses données appuient le concept selon lequel les altérations du microbiote intestinal jouent un rôle dans l'apparition des symptômes chez certains patients atteints du SII, incitant les chercheurs à étudier l'efficacité de la transplantation de microbiote fécal (TMF) qui a montré son efficacité dans la colite à C. difficile. Les données disponibles ont été récemment résumées dans 2 revues systématiques et une méta-analyse portant sur l'efficacité et l'innocuité de la TMF pour le SII (127,128). Une revue complète de la littérature a inclus les 4 études qui ont utilisé les critères de Rome III pour le diagnostic du SII ; dont seulement 2 avaient été publiées sous forme de manuscrit complet : en intention de traiter sur ces 4 études, un total de 254 patients a été inclus (152 ont reçu TMF et 102 ont reçu un placebo), après 12 semaines, le taux de réponse était similaire à celui du placebo (49,3 % *vs*. 51 %) et sans différence significative dans les symptômes globaux du SII (RR 0,93 ; IC95 % : 0,48-1,79, P = 0,83). L'administration naso-jejunale ou par coloscopie semblerait plus efficace que celle par gélules. Des effets indésirables ont été signalés dans 3 des 4 études (129-132). La TMF semblait être généralement bien tolérée mais avec les gélules on observe plus de diarrhée. Dans la revue systématique et la méta-analyse de Ianiro *et al*., comprenant 5 ECR et n = 267 patients (dont 3 études encore sous forme de résumé) (128) ; les selles du donneur délivrées pendant la coloscopie étaient supérieures aux selles autologues et les gélules placebo étaient supérieures aux gélules contenant des selles de donneur dans 2 ECR. Une étude a montré une tendance à l'amélioration des symptômes du SII en utilisant les selles du donneur par une voie naso-jéjunale.

Compte-tenu de toutes ces données contradictoires la TMF ne peut être recommandée et reste du domaine de la recherche dans l'attente d'essais multicentriques de grande taille en double aveugle contre placebo utilisant les critères d'évaluation de la FDA et de l'EMA. Des recherches sont aussi nécessaires pour déterminer le type de donneur le plus approprié [frais *vs*. congelé ; donneur aléatoire *vs*. donneur universel (133)] et la meilleure technique d'administration (par exemple, naso-jéjunale *vs*. coloscopie *vs*. gélules).

Ces recommandations de l'ACG n'ont pas abordé la place de nouveaux traitements, disponibles en France, ciblant la perméabilité intestinale qui peut être altérée en particulier chez les patients avec diarrhée mais dans moins d'un cas sur deux. La L-glutamine pure (à la posologie de 5 g x 3/j) a montré son efficacité dans une étude randomisée incluant uniquement des patients avec SII-post infectieux, diarrhée et anomalie vérifiée de la perméabilité intestinale (par un test lactulose-mannitol) (134). Après 8 semaines de traitement, la consommation de L-glutamine était associée à une amélioration du score de sévérité (IBS-SSS), > à 50 points dans 80 % des cas contre moins de 10 % avec le placebo), qui s'accompagnait d'une correction des anomalies de la perméabilité, d'une diminution du nombre de selles et d'une amélioration de leur consistance. Un autre traitement associant du xyloglucan (un polysaccharide neutre qui ressemble à la cellulose contenue dans les plantes avec des propriétés muco-adhésives renforçant la perméabilité intestinale), un extrait de protéine du pois et des tannins issus de pépins de raisin (mucoprotecteur) et un prébiotique (xylo-oligosaccharide) a aussi montré dans une étude en *cross-over* chez des patients avec SII-D une augmentation du nombre de selles normales, une amélioration des douleurs abdominales, des ballonnements et de la qualité de vie (135).

Conclusion

Ces nouvelles recommandations américaines ont été établies pour répondre à des questions-clé de la prise en charge. Une méthodologie rigoureuse (GRADE) a été utilisée pour répondre aux 25 questions sélectionnées. Ces recommandations n'ont pas abordé la physiopathologie du SII (biomarqueurs, mécanisme des douleurs, rôle du microbiote,..) ou très indirectement. Elles mettent aussi en évidence pour certaines questions un niveau de preuve insuffisant nécessitant de réaliser d'autres études randomisées à grande échelle comparant les modalités de diagnostic ou thérapeutiques entre elles ou contre un placebo. Si les recommandations sur les examens et la stratégie de diagnostic sont transposables en France, ces recommandations soulignent l'absence d'accès à certains traitements innovants du SII en Europe et particulièrement en France. Ceci pénalise les patients et nous conduit parfois à utiliser des stratégies moins validées, parfois en contradiction avec ces recommandations américaines.

Ainsi en France, nous recommandons l'usage d'antispasmodiques non anticholinergiques mais aussi d'une formulation de menthe poivrée gastro-résistante et de probiotiques qui ont fait leurs preuves dans des études randomisées. En cas de constipation, faute d'avoir des traitements laxatifs secrétagogues (activateurs des canaux chlorure, ou de récepteur de guanylate cyclase) ou agonistes des récepteurs 5-HT4, nous recommandons les laxatifs à base de PEG pour le SII-C en association avec des traitements ciblant les autres symptômes. Pour les formes avec diarrhée prédominante, en cas de suspicion de BAM faute d'avoir les nouveaux chélateurs des acides biliaires nous suggérons l'essai de colestyramine, et dans les autres cas, faute d'avoir une prise en charge pour la rifaximine ou une disponibilité de l'alosetron et de l'eluxadoline, nous utilisons l'ondansetron, les antidépresseurs (notamment tricycliques) et les nouveaux traitements ciblant la perméabilité comme la L-glutamine et le gelsectan. Enfin, si les recommandations concernant le régime pauvre en FODMAPs et l'utilisation de traitements alternatifs comme l'hypnose et la méditation pleine conscience sont applicables en France, l'utilisation des thérapies cognitivo-comportementales est pour l'instant peu développée chez nous.

Références

1. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Gastroenterology. mai 2016;150(6):1257-61.
2. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, *et al*. Bowel Disorders. Gastroenterology. 18 févr 2016;150:1393-407.
3. Palsson OS, Whitehead W, Törnblom H, Sperber AD, Simren M. Prevalence of Rome IV Functional Bowel Disorders Among Adults in the United States, Canada, and the United Kingdom. Gastroenterology. 2020;158(5):1262-1273.e3.
4. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, *et al*. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. Gastroenterology. 12 avr 2020;
5. Drossman DA, Morris CB, Schneck S, Hu YJB, Norton NJ, Norton WF, *et al*. International survey of patients with IBS: symptom features and their severity, health status, treatments, and risk taking to achieve clinical benefit. J Clin Gastroenterol. juill 2009;43(6):541-50.
6. Canavan C, West J, Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. nov 2014;40(9):1023-34.
7. Tuppin P, Rivière S, Deutsch D, Gastaldi-Menager C, Sabaté J-M. Burden of drug use for gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders in France: a national study using reimbursement data for 57 million inhabitants. Therap Adv Gastroenterol. 2019;12:1756284819853790.
8. Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable Bowel Syndrome. N Engl J Med. 29 2017;376(26):2566-78.
9. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, *et al*. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. Am J Gastroenterol. août 2014;109 Suppl 1:S2-26; quiz S27.
10. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, *et al*. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. Am J Gastroenterol. 1 janv 2021;116(1):17-44.
11. CP034 - Prise en charge du syndrome de l'intestin irritable (SII) [Internet]. Disponible sur: https://www.snfge.org/conseils-de-pratique
12. Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, Pearce A, Ward AM, McAlindon ME, *et al*. Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. Lancet. 3 nov 2001;358(9292):1504-8.

13. Irvine AJ, Chey WD, Ford AC. Screening for Celiac Disease in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. Am J Gastroenterol. janv 2017;112(1):65-76.

14. Canavan C, Card T, West J. The incidence of other gastroenterological disease following diagnosis of irritable bowel syndrome in the UK: a cohort study. PLoS One. 2014;9(9):e106478.

15. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, *et al.* Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. juin 2018;16(6):823-836. e2.

16. Cash BD, Rubenstein JH, Young PE, Gentry A, Nojkov B, Lee D, *et al*. The prevalence of celiac disease among patients with nonconstipated irritable bowel syndrome is similar to controls. Gastroenterology. oct 2011;141(4):1187-93.

17. Mohseninejad L, Feenstra T, van der Horst HE, Woutersen-Koch H, Buskens E. Targeted screening for Coeliac Disease among irritable bowel syndrome patients: analysis of cost-effectiveness and value of information. Eur J Health Econ. déc 2013;14(6):947-57.

18. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol. mai 2013;108(5):656-76; quiz 677.

19. Bercik P, Verdu EF, Collins SM. Is irritable bowel syndrome a low-grade inflammatory bowel disease? Gastroenterol Clin North Am. juin 2005;34(2):235-45, vi-vii.

20. Cash BD, Schoenfeld P, Chey WD. The utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome patients: a systematic review. Am J Gastroenterol. nov 2002;97(11):2812-9.

21. Whitehead WE, Palsson OS, Feld AD, Levy RL, VON Korff M, Turner MJ, *et al*. Utility of red flag symptom exclusions in the diagnosis of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 1 juill 2006;24(1):137-46.

22. Porter CK, Cash BD, Pimentel M, Akinseye A, Riddle MS. Risk of inflammatory bowel disease following a diagnosis of irritable bowel syndrome. BMC Gastroenterol. 28 mai 2012;12:55.

23. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, Niles JL, Shah S, Bousvaros A, *et al*. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. Gastroenterology. janv 2001;120(1):13-20.

24. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, *et al*. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. Gut. nov 2008;57(11):1518-23.

25. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. Am J Gastroenterol. mars 2015;110(3):444-54.

26. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, Zholudev A, Boone J, Lyerly D, *et al*. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. Am J Gastroenterol. juin 2003;98(6):1309-14.

27. Sidhu R, Wilson P, Wright A, Yau CWH, D'Cruz FA, Foye L, *et al*. Faecal lactoferrin--a novel test to differentiate between the irritable and inflamed bowel? Aliment Pharmacol Ther. juin 2010;31(12):1365-70.

28. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. BMJ. 15 juill 2010;341:c3369.

29. Schoepfer AM, Trummler M, Seeholzer P, Seibold-Schmid B, Seibold F. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. Inflamm Bowel Dis. janv 2008;14(1):32-9.

30. Otten CMT, Kok L, Witteman BJM, Baumgarten R, Kampman E, Moons KGM, *et al.* Diagnostic performance of rapid tests for detection of fecal calprotectin and lactoferrin and their ability to discriminate inflammatory from irritable bowel syndrome. Clin Chem Lab Med. 2008;46(9):1275-80.

31. Mindemark M, Larsson A. Ruling out IBD: estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic screening with F-calprotectin. Clin Biochem. mai 2012;45(7-8):552-5.

32. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, Sundt WJ, Farrugia G, Camilleri M, *et al.* Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. avr 2017;152(5):1042-1054.e1.

33. Patel P, Bercik P, Morgan DG, Bolino C, Pintos-Sanchez MI, Moayyedi P, *et al*. Prevalence of organic disease at colonoscopy in patients with symptoms compatible with irritable bowel syndrome: cross-sectional survey. Scand J Gastroenterol. juill 2015;50(7):816-23.

34. Black TP, Manolakis CS, Di Palma JA. « Red flag » evaluation yield in irritable bowel syndrome. J Gastrointestin Liver Dis. juin 2012;21(2):153-6.

35. Chey WD, Nojkov B, Rubenstein JH, Dobhan RR, Greenson JK, Cash BD. The yield of colonoscopy in patients with non-constipated irritable bowel syndrome: results from a prospective, controlled US trial. Am J Gastroenterol. avr 2010;105(4):859-65.

36. Ishihara S, Yashima K, Kushiyama Y, Izumi A, Kawashima K, Fujishiro H, *et al.* Prevalence of organic colonic lesions in patients meeting Rome III criteria for diagnosis of IBS: a prospective multicenter study utilizing colonoscopy. J Gastroenterol. oct 2012;47(10):1084-90.

37. Guagnozzi D, Arias Á, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: diagnostic overlap of microscopic colitis and functional bowel disorders. Aliment Pharmacol Ther. avr 2016;43(8):851-62.

38. Spiegel BMR, Gralnek IM, Bolus R, Chang L, Dulai GS, Naliboff B, *et al*. Is a negative colonoscopy associated with reassurance or improved health-related quality of life in irritable bowel syndrome? Gastrointest Endosc. déc 2005;62(6):892-9.

39. Spiegel BMR, Farid M, Esrailian E, Talley J, Chang L. Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion?: a survey of primary care providers, gastroenterologists, and IBS experts. Am J Gastroenterol. avr 2010;105(4):848-58.

40. Linedale EC, Chur-Hansen A, Mikocka-Walus A, Gibson PR, Andrews JM. Uncertain Diagnostic Language Affects Further Studies, Endoscopies, and Repeat Consultations for Patients With Functional Gastrointestinal Disorders. Clin Gastroenterol Hepatol. déc 2016;14(12):1735-1741. e1.

41. Buono JL, Mathur K, Averitt AJ, Andrae DA. Economic Burden of Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea: Retrospective Analysis of a U.S. Commercially Insured Population. J Manag Care Spec Pharm. avr 2017;23(4):453-60.

42. Begtrup LM, Engsbro AL, Kjeldsen J, Larsen PV, Schaffalitzky de Muckadell O, Bytzer P, *et al*. A positive diagnostic strategy is noninferior to a strategy of exclusion for patients with irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol. août 2013;11(8):956-962.e1.

43. Flik CE, Laan W, Smout AJPM, Weusten BLAM, de Wit NJ. Comparison of medical costs generated by IBS patients in primary and secondary care in the Netherlands. BMC Gastroenterol. 26 nov 2015;15:168.

44. Lacy B, Ayyagari R, Guerin A, Lopez A, Shi S, Luo M. Factors associated with more frequent diagnostic tests and procedures in patients with irritable bowel syndrome. Therap Adv Gastroenterol. 2019;12:1756284818818326.

45. Lacy BE, Patel H, Guérin A, Dea K, Scopel JL, Alaghband R, *et al.* Variation in Care for Patients with Irritable Bowel Syndrome in the United States. PLoS ONE. 2016;11(4):e0154258.

46. Palsson OS, Baggish JS, Turner MJ, Whitehead WE. IBS patients show frequent fluctuations between loose/watery and hard/lumpy stools: implications for treatment. Am J Gastroenterol. févr 2012;107(2):286-95.

47. Shah ED, Almario CV, Spiegel BM, Chey WD. Presentation and Characteristics of Abdominal Pain Vary by Irritable Bowel Syndrome Subtype: Results of a Nationwide Population-Based Study. Am J Gastroenterol. févr 2020;115(2):294-301.

48. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. Scand J Gastroenterol. sept 1997;32(9):920-4.

49. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, *et al.* The prevalence of food allergy: a meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. sept 2007;120(3):638-46.

50. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW, *et al.* National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. J Allergy Clin Immunol. oct 2010;126(4):798-806. e13.

51. Zar S, Benson MJ, Kumar D. Food-specific serum IgG4 and IgE titers to common food antigens in irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. juill 2005;100(7):1550-7.

52. Lea R, Whorwell PJ. The role of food intolerance in irritable bowel syndrome. Gastroenterol Clin North Am. juin 2005;34(2):247-55.

53. Young E, Stoneham MD, Petruckevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. Lancet. 7 mai 1994;343(8906):1127-30.

54. Pereira B, Venter C, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. J Allergy Clin Immunol. oct 2005;116(4):884-92.

55. Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome-- etiology, prevalence and consequences. Eur J Clin Nutr. mai 2006;60(5):667-72.

56. Skodje GI, Sarna VK, Minelle IH, Rolfsen KL, Muir JG, Gibson PR, *et al.* Fructan, Rather Than Gluten, Induces Symptoms in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity. Gastroenterology. févr 2018;154(3):529-539.e2.

57. Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. Gut. oct 2004;53(10):1459-64.

58. Ali A, Weiss TR, McKee D, Scherban A, Khan S, Fields MR, *et al.* Efficacy of individualised diets in patients with irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. BMJ Open Gastroenterol. 2017;4(1):e000164.

59. Suttor VP, Prott GM, Hansen RD, Kellow JE, Malcolm A. Evidence for pelvic floor dyssynergia in patients with irritable bowel syndrome. Dis Colon Rectum. févr 2010;53(2):156-60.

60. Mulak A, Paradowski L. Anorectal function and dyssynergic defecation in different subgroups of patients with irritable bowel syndrome. Int J Colorectal Dis. août 2010;25(8):1011-6.

61. Singh P, Seo Y, Ballou S, Ludwig A, Hirsch W, Rangan V, *et al.* Pelvic Floor Symptom Related Distress in Chronic Constipation Correlates With a Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome With Constipation and Constipation Severity but Not Pelvic Floor Dyssynergia. J Neurogastroenterol Motil. 31 janv 2019;25(1):129-36.

62. Prott G, Shim L, Hansen R, Kellow J, Malcolm A. Relationships between pelvic floor symptoms and function in irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. juill 2010;22(7):764-9.

63. Whitehead WE, Palsson OS, Simrén M. Biomarkers to distinguish functional constipation from irritable bowel syndrome with constipation. Neurogastroenterol Motil. juin 2016;28(6):783-92.

64. Prior A, Colgan SM, Whorwell PJ. Changes in rectal sensitivity after hypnotherapy in patients with irritable bowel syndrome. Gut. août 1990;31(8):896-8.

65. Rao SS, Bharucha AE, Chiarioni G, Felt-Bersma R, Knowles C, Malcolm A, *et al.* Functional Anorectal Disorders. Gastroenterology. 25 mars 2016;S0016-5085(16)00175-X.

66. Dionne J, Ford AC, Yuan Y, Chey WD, Lacy BE, Saito YA, *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating the Efficacy of a Gluten-Free Diet and a Low FODMAPs Diet in Treating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. Am J Gastroenterol. 2018;113(9):1290-300.

67. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. Gastroenterology. janv 2014;146(1):67-75.e5.

68. Staudacher HM, Lomer MCE, Anderson JL, Barrett JS, Muir JG, Irving PM, *et al.* Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. J Nutr. août 2012;142(8):1510-8.

69. Staudacher HM, Lomer MCE, Farquharson FM, Louis P, Fava F, Franciosi E, *et al.* A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome and A Probiotic Restores Bifidobacterium Species: A Randomized Controlled Trial. Gastroenterology. 2017;153(4):936-47.

70. Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T, Ball S, Jackson K. A Randomized Controlled Trial Comparing the Low FODMAP Diet vs. Modified NICE Guidelines in US Adults with IBS-D. Am J Gastroenterol. déc 2016;111(12):1824-32.

71. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Törnblom H, *et al.* Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. Gastroenterology. nov 2015;149(6):1399-1407.e2.

72. McIntosh K, Reed DE, Schneider T, Dang F, Keshteli AH, De Palma G, *et al.* FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. Gut. juill 2017;66(7):1241-51.

73. Hustoft TN, Hausken T, Ystad SO, Valeur J, Brokstad K, Hatlebakk JG, *et al.* Effects of varying dietary content of fermentable short-chain carbohydrates on symptoms, fecal microenvironment, and cytokine profiles in patients with irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. avr 2017;29(4).

74. Krogsgaard LR, Lyngesen M, Bytzer P. Systematic review: quality of trials on the symptomatic effects of the low FODMAP diet for irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45(12):1506-13.

75. Eswaran S, Dolan RD, Ball SC, Jackson K, Chey W. The Impact of a 4-Week Low-FODMAP and mNICE Diet on Nutrient Intake in a Sample of US Adults with Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. J Acad Nutr Diet. 15 mai 2019;

76. Staudacher HM, Ralph FSE, Irving PM, Whelan K, Lomer MCE. Nutrient Intake, Diet Quality, and Diet Diversity in Irritable Bowel Syndrome and the Impact of the Low FODMAP Diet. J Acad Nutr Diet. avr 2020;120(4):535-47.

77. Böhn L, Störsrud S, Törnblom H, Bengtsson U, Simrén M. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. Am J Gastroenterol. mai 2013;108(5):634-41.

78. Eswaran S, Dolan RD, Ball SC, Jackson K, Chey W. The Impact of a 4-Week Low-FODMAP and mNICE Diet on Nutrient Intake in a Sample of US Adults with Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. J Acad Nutr Diet. avr 2020;120(4):641-9.

79. Eswaran S, Chey WD, Jackson K, Pillai S, Chey SW, Han-Markey T. A Diet Low in Fermentable Oligo-, Di-, and Monosaccharides and Polyols Improves Quality of Life and Reduces Activity Impairment in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Diarrhea. Clin Gastroenterol Hepatol. déc 2017;15(12):1890-1899. e3.

80. Moayyedi P, Quigley EMM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, *et al.* The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. sept 2014;109(9):1367-74.

81. Camilleri M, Ford AC. Pharmacotherapy for Irritable Bowel Syndrome. J Clin Med. 27 oct 2017;6(11):E101.

82. Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, Harris LA, Lacy BE, Saito YA, *et al.* American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome. Am J Gastroenterol. 2018;113(Suppl 2):1-18.

83. Chumpitazi BP, Kearns GL, Shulman RJ. Review article: the physiological effects and safety of peppermint oil and its efficacy in irritable bowel syndrome and other functional disorders. Aliment Pharmacol Ther. mars 2018;47(6):738-52.

84. Alammar N, Wang L, Saberi B, Nanavati J, Holtmann G, Shinohara RT, *et al.* The impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: a meta-analysis of the pooled clinical data. BMC Complement Altern Med. 17 janv 2019;19(1):21.

85. Weerts ZZRM, Masclee AAM, Witteman BJM, Clemens CHM, Winkens B, Brouwers JRBJ, *et al*. Efficacy and Safety of Peppermint Oil in a Randomized, Double-Blind Trial of Patients With Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. 2020;158(1):123-36.

86. Khanna R, MacDonald JK, Levesque BG. Peppermint oil for the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. J Clin Gastroenterol. juill 2014;48(6):505-12.

87. Cash BD, Epstein MS, Shah SM. A Novel Delivery System of Peppermint Oil Is an Effective Therapy for Irritable Bowel Syndrome Symptoms. Dig Dis Sci. févr 2016;61(2):560-71.

88. Merat S, Khalili S, Mostajabi P, Ghorbani A, Ansari R, Malekzadeh R. The effect of enteric-coated, delayed-release peppermint oil on irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci. mai 2010;55(5):1385-90.

89. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2018;48(10):1044-60.

90. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, *et al*. Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. juill 2006;101(7):1581-90.

91. Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 14 août 2012;18(30):4012-8.

92. Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C, Alvarez B, Abreu L, Espadaler J, *et al*. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. World J Gastroenterol. 14 juill 2014;20(26):8709-16.

93. Di Palma JA, Cleveland MV, McGowan J, Herrera JL. A randomized, multicenter comparison of polyethylene glycol laxative and tegaserod in treatment of patients with chronic constipation. Am J Gastroenterol. sept 2007;102(9):1964-71.

94. Dipalma JA, Cleveland MV, McGowan J, Herrera JL. A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. Am J Gastroenterol. juill 2007;102(7):1436-41.

95. Awad RA, Camacho S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyethylene glycol effects on fasting and postprandial rectal sensitivity and symptoms in hypersensitive constipation-predominant irritable bowel syndrome. Colorectal Dis. nov 2010;12(11):1131-8.

96. Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M, Halphen M. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. sept 2013;108(9):1508-15.

97. Lacy BE, Levy LC. Lubiprostone: a chloride channel activator. J Clin Gastroenterol. avr 2007;41(4):345-51.

98. Johanson JF, Drossman DA, Panas R, Wahle A, Ueno R. Clinical trial: phase 2 study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation. Aliment Pharmacol Ther. avr 2008;27(8):685-96.

99. Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, Fass R, Scott C, Panas R, *et al*. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome--results of two randomized, placebo-controlled studies. Aliment Pharmacol Ther. 1 févr 2009;29(3):329-41.

100. Chang L, Chey WD, Drossman D, Losch-Beridon T, Wang M, Lichtlen P, *et al*. Effects of baseline abdominal pain and bloating on response to lubiprostone in patients with irritable bowel syndrome with constipation. Aliment Pharmacol Ther. nov 2016;44(10):1114-22.

101. Shah ED, Kim HM, Schoenfeld P. Efficacy and Tolerability of Guanylate Cyclase-C Agonists for Irritable Bowel Syndrome with Constipation and Chronic Idiopathic Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol. mars 2018;113(3):329-38.

102. Johnston JM, Kurtz CB, Macdougall JE, Lavins BJ, Currie MG, Fitch DA, *et al*. Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation. Gastroenterology. déc 2010;139(6):1877-1886.e2.

103. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, *et al*. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. Am J Gastroenterol. nov 2012;107(11):1702-12.

104. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, Lavins BJ, Currie MG, Jia XD, *et al*. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. Am J Gastroenterol. nov 2012;107(11):1714-24; quiz p.1725.

105. Atluri DK, Chandar AK, Bharucha AE, Falck-Ytter Y. Effect of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C): a systematic review and meta-analysis. Neurogastroenterol Motil. avr 2014;26(4):499-509.

106. Miner PB, Koltun WD, Wiener GJ, De La Portilla M, Prieto B, Shailubhai K, *et al*. A Randomized Phase III Clinical Trial of Plecanatide, a Uroguanylin Analog, in Patients With Chronic Idiopathic Constipation. Am J Gastroenterol. avr 2017;112(4):613-21.

107. Brenner DM, Fogel R, Dorn SD, Krause R, Eng P, Kirshoff R, *et al*. Efficacy, safety, and tolerability of plecanatide in patients with irritable bowel syndrome with constipation: results of two phase 3 randomized clinical trials. Am J Gastroenterol. mai 2018;113(5):735-45.

108. Sabaté J-M, Bouhassira D, Poupardin C, Wagner A, Loria Y, Coffin B. Sensory signalling effects of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome with constipation. Neurogastroenterol Motil. févr 2008;20(2):134-41.

109. Ford AC, Brandt LJ, Young C, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Moayyedi P. Efficacy of 5-HT3 antagonists and 5-HT4 agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. juill 2009;104(7):1831-43; quiz 1844.

110. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, Ford AC, Farmer AD. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther. juill 2015;42(1):3-11.

111. Bajor A, Törnblom H, Rudling M, Ung K-A, Simrén M. Increased colonic bile acid exposure: a relevant factor for symptoms and treatment in IBS. Gut. janv 2015;64(1):84-92.

112. Camilleri M, Acosta A, Busciglio I, Boldingh A, Dyer RB, Zinsmeister AR, *et al*. Effect of colesevelam on faecal bile acids and bowel functions in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. mars 2015;41(5):438-48.

113. Fernández-Bañares F, Rosinach M, Piqueras M, Ruiz-Cerulla A, Modolell I, Zabana Y, *et al*. Randomised clinical trial: colestyramine vs. hydroxypropyl cellulose in patients with functional chronic watery diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther. juin 2015;41(11):1132-40.

114. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, *et al*. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. N Engl J Med. 6 janv 2011;364(1):22-32.

115. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, Schoenfeld P, Cash B, Weinstock LB, *et al*. Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. déc 2016;151(6):1113-21.

116. Mawe GM, Coates MD, Moses PL. Review article: intestinal serotonin signalling in irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 15 avr 2006;23(8):1067-76.

117. Zheng Y, Yu T, Tang Y, Xiong W, Shen X, Jiang L, *et al*. Efficacy and safety of 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2017;12(3):e0172846.

118. Garsed K, Chernova J, Hastings M, Lam C, Marciani L, Singh G, *et al*. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. Gut. oct 2014;63(10):1617-25.

119. Wade PR, Palmer JM, McKenney S, Kenigs V, Chevalier K, Moore BA, *et al*. Modulation of gastrointestinal function by MuDelta, a mixed μ opioid receptor agonist/ μ opioid receptor antagonist. Br J Pharmacol. nov 2012;167(5):1111-25.

120. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, Schey R, Dove LS, Andrae DA, *et al*. Eluxadoline for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. N Engl J Med. 21 janv 2016;374(3):242-53.

121. Cash BD, Pimentel M, Rao SSC, Weinstock L, Chang L, Heimanson Z, *et al*. Repeat treatment with rifaximin improves irritable bowel syndrome-related quality of life: a secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Therap Adv Gastroenterol. sept 2017;10(9):689-99.

122. Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szigethy E, Törnblom H, Van Oudenhove L. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. Gastroenterology. mars 2018;154(4):1140-1171.e1.

123. Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol. 2019;114(1):21-39.

124. Shah E, Kim S, Chong K, Lembo A, Pimentel M. Evaluation of harm in the pharmacotherapy of irritable bowel syndrome. Am J Med. avr 2012;125(4):381-93.

125. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, *et al*. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. sept 2014;109(9):1350-65; quiz 1366.

126. Black CJ, Thakur ER, Houghton LA, Quigley EMM, Moayyedi P, Ford AC. Efficacy of psychological therapies for irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. Gut. août 2020;69(8):1441-51.

127. Xu D, Chen VL, Steiner CA, Berinstein JA, Eswaran S, Waljee AK, *et al*. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol. 2019;114(7):1043-50.

128. Ianiro G, Eusebi LH, Black CJ, Gasbarrini A, Cammarota G, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2019;50(3):240-8.

129. Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolstad C, Valle PC, *et al*. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. janv 2018;3(1):17-24.

130. Halkjær SI, Christensen AH, Lo BZS, Browne PD, Günther S, Hansen LH, *et al*. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. Gut. 2018;67(12):2107-15.

131. Holvoet T, Joossens M, Vázquez-Castellanos JF, Christiaens E, Heyerick L, Boelens J, *et al*. Fecal Microbiota Transplantation Reduces Symptoms in Some Patients With Irritable Bowel Syndrome With Predominant Abdominal Bloating: Short- and Long-term Results From a Placebo-Controlled Randomized Trial. Gastroenterology. janv 2021;160(1):145-157.e8.

132. Aroniadis OC, Brandt LJ, Oneto C, Feuerstadt P, Sherman A, Wolkoff AW, *et al*. Faecal microbiota transplantation for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. sept 2019;4(9):675-85.

133. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Bråthen Kristoffersen A, Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Gut. mai 2020;69(5):859-67.

134. Zhou Q, Verne ML, Fields JZ, Lefante JJ, Basra S, Salameh H, *et al*. Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. Gut. 2019;68(6):996-1002.

135. Trifan A, Burta O, Tiuca N, Petrisor DC, Lenghel A, Santos J. Efficacy and safety of Gelsectan for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: A randomised, crossover clinical trial. United European Gastroenterology Journal.

5

Les cinq points forts

- Le diagnostic de SII est un diagnostic positif clinique reposant sur les symptômes et non un diagnostic d'exclusion en limitant les explorations
- La coloscopie n'est pas recommandée chez les sujets de moins de 45 ans sans signe d'alarme
- Il est important de bien classer les patients en sous-type selon le transit pour améliorer la prise en charge
- Il existe de nouveaux traitements pharmacologiques non encore disponibles en France.
- La transplantation du microbiote fécal n'est pas un traitement validé et reste du domaine de la recherche

Gestion des antiagrégants et anticoagulants en endoscopie (recommandations BSG/ESGE 2021)

Olivier GRONIER

Clinique Sainte-Barbe, 29, rue du Faubourg National - 67000 STRASBOURG
ogronier@gmail.com

LIEN D'INTÉRÊTS

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt en rapport avec cette présentation

MOTS-CLÉS

Anticoagulant, antiagrégant, gestion du risque, hémorragie, recommandations

ABRÉVIATIONS

BSG : The British Society of Gastroenterology
ESGE : The European Society of Gastrointestinal Endoscopy
AVK : Anti-vitamine K
INR : International normalized ratio
AOD : Anticoagulants oraux directs
FA : Fibrillation Auriculaire
AVC : Accident vasculaire cérébral
AIT : Accident ischémique transitoire
EMR : Endoscopic mucosal resection
DSM : Dissection sous-muqueuse
IPP : Inhibiteur de la pompe à protons
CPRE : Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique
EUS : Endoscopic ultrasound
GPE : Gastrostomie per endoscopique
HBPM : Héparine de bas poids moléculaire
PPSB : Prothrombine Proconvertine Stuart B

Introduction

La décision de la poursuite ou de l'arrêt, puis de la reprise des traitements antiagrégants ou anticoagulants pour la réalisation d'une endoscopie digestive représente une circonstance fréquente et parfois complexe à gérer pour le gastroentérologue. Son déroulement nécessite une parfaite connaissance du risque hémorragique de la procédure envisagée, mais également du risque que l'interruption même du traitement fait courir au patient. Cette balance bénéfice/ risque doit être pesée et la mise en œuvre coordonnée par tous les acteurs impliqués dans la procédure : gastro-entérologue, anesthésiste, cardiologue, médecin traitant et équipes soignantes. Le patient, en comprenant les raisons et les modalités des choix proposés, est évidemment l'acteur essentiel de la bonne gestion de la procédure établie.

En 2021 la Société Britannique de Gastro-entérologie (BSG) et la Société Européenne d'Endoscopie (ESGE) ont conjointement publié une actualisation des recommandations de 2016 concernant la réalisation d'endoscopies chez les patients sous traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant (1,2).

L'objectif de cette mise au point est d'en exposer les modalités. Le plan de cet exposé reprendra pour plus de clarté celui choisi par les auteurs des recommandations.

Recommandations concernant les patients

La BSG et l'ESGE recommandent que tous les patients soient informés des risques thrombotiques liés à l'arrêt des antiagrégants plaquettaires ou des anticoagulants, ainsi que des risques hémorragiques liés à la poursuite du traitement (recommandation forte, preuves de faible qualité).

Les auteurs soulignent que la décision d'interférer dans la gestion des médicaments antithrombotiques sous-entend d'évaluer préalablement l'équilibre entre le risque hémorragique lié à la procédure et le risque de thrombose lié à l'interruption ou à la modification des médicaments antithrombotiques. Alors même que l'hémorragie secondaire à une procédure endoscopique à haut risque peut souvent être contrôlée par d'autres mesures thérapeutiques endoscopiques et s'avère rarement fatale, un accident vasculaire cérébral thrombotique ou cardiaque sont évidemment liés à une morbidité et une mortalité majeures. Ceci implique que le risque de thrombose au regard du risque hémorragique soit évalué au cas par cas, mais également que les patients soient pleinement informés et impliqués dans ce processus décisionnel. Un plan personnel doit être élaboré et expliqué au patient, incluant des informations écrites et verbales concernant le moment précis de tout changement. Des algorithmes comme celui de l'étude PAUSE (3), proposé pour la gestion péri-opératoire des anticoagulants directs, peut être remis au patient.

Une complication hémorragique tardive peut survenir jusqu'à une à deux semaines après le traitement endoscopique, alors même que le plus souvent le traitement aura été réintroduit. Il est ainsi essentiel que les patients sous anti-thrombotiques soient informés de ce risque et de la procédure à suivre, à toute heure du jour ou de la nuit, en cas de survenue d'une telle complication.

Recommandations concernant la gestion des agents anti-aggrégants plaquettaires

Pour toutes les procédures endoscopiques, La BSG et l'ESGE recommandent de poursuivre l'aspirine (recommandation forte, preuves de faible qualité), à l'exception de l'ampullectomie (recommandation faible, preuves de faible qualité).

Si l'on envisage l'arrêt de l'aspirine, cela ne doit se faire qu'au cas par cas, en fonction des risques de thrombose au regard du risque hémorragique (recommandation faible, preuves de faible qualité).

Pour les procédures endoscopiques à faible risque hémorragique, il est recommandé de poursuivre les traitements par antagonistes des récepteurs P2Y12 (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) en tant que thérapie antiplaquettaire simple ou double (recommandation forte, preuves de faible qualité). (tableau 1).

Pour les procédures endoscopiques à haut risque hémorragique chez les patients à faible risque thrombotique, il est recommandé d'arrêter les antagonistes des récepteurs P2Y12, sept jours avant la procédure (recommandation forte, preuves de qualité modérée).

Chez les patients sous bithérapie antiplaquettaire, il est recommandé de poursuivre l'aspirine (recommandation forte, preuves de faible qualité).

Pour les procédures endoscopiques à haut risque chez les patients à haut risque thrombotique, il est recommandé de poursuivre l'aspirine et de consulter un cardiologue interventionnel afin d'évaluer le rapport bénéfice/ risque de l'arrêt des antagonistes des récepteurs P2Y12 (recommandation forte, preuves de haute qualité).

Lorsqu'elle est administrée en prévention secondaire, l'aspirine réduit à long terme les événements vasculaires d'environ un tiers et les décès d'origine vasculaire d'environ un sixième. Par ailleurs chez les patients sous aspirine à faible dose au long cours en prévention secondaire, l'interruption de l'aspirine est associée à un risque trois fois plus élevé de maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires et 70 % de ces événements sont survenus dans les 7 à 10 jours suivant l'interruption (4,5). Ainsi, le risque de l'arrêt de ce traitement parait très supérieur au faible risque hémorragique constaté pour l'immense majorité des procédures endoscopiques.

Les médicaments antiplaquettaires ont un début d'action rapide et inhibent de manière irréversible l'activité plaquettaire par leur action antagoniste du récepteur P2Y12 des plaquettes. Le clopidogrel associé à l'aspirine est plus puissant que l'aspirine seule. Pour le clopidogrel, la fonction plaquettaire revient à la normale 5 à 7 jours après son arrêt. Le prasugrel et le ticagrelor sont des antagonistes des récepteurs plaquettaires à action plus rapide et plus puissants que le clopidogrel. Lorsque l'arrêt temporaire des inhibiteurs de P2Y12 chez les patients porteurs d'endoprothèses a été convenu, après discussion avec le cardiologue interventionnel responsable, l'arrêt des inhibiteurs de P2Y12 au mieux sept jours avant l'intervention réduira le risque de saignement. Cependant, il est à noter que, selon l'agent P2Y12 et au regard des recommandations de l'*European Society of Cardiology* de 2018, ce temps peut être raccourci à 3 jours pour le ticagrelor et 5 jours pour le clopidogrel (6).

Les antagonistes des récepteurs P2Y12 sont fréquemment utilisés en bithérapie antiplaquettaire avec de l'aspirine dans le syndrome coronarien aigu et après mise en place d'endoprothèses coronaires. Les indications d'usage des antagonistes des récepteurs P2Y12 dont l'arrêt conduit à un haut ou faible risque de thrombose sont répertoriées dans le tableau 2.

Ainsi les patients sous double antiagrégation plaquettaire, en particulier dans le cadre de stents coronariens, sont à haut risque de thrombose si le traitement médicamenteux est interrompu. Sans traitement antiplaquettaire, les stents coronaires présentent un risque élevé d'occlusion due à une thrombose, avec un risque d'environ 40 % d'infarctus aigu du myocarde ou de décès (7).

Tableau 1 : Stratification du risque de la procédure endoscopique en fonction du risque hémorragique

Haut risque	Faible risque
Polypectomie	Procédures diagnostiques +/- biopsies
CPRE avec sphinctérotomie +/- large sphinctéroclasie Ampullectomie	Pose de prothèse biliaire ou pancréatique
Mucosectomie Dissection sous-muqueuse	Entéroscopie assitée sans polypectomie
Dilatations	
Traitements endoscopiques des varices	
Pose de gastrostomie	
Echoendoscopie avec ponction	
Pose de prothèse oesophagienne, duodénale ou colique	

Tableau 2 : Stratification du risque lié à l'arrêt du clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor en fonction du risque thrombotique

Haut risque	Faible risque
Stent actif dans les 12 mois suivant la pose	Cardiopathie ischémique sans stent coronarien
Stent coronarien en métal nu dans le mois suivant la pose	Maladie vasculaire cérébrale
	Maladie vasculaire périphérique

À l'inverse, l'arrêt des antagonistes des récepteurs P2Y12 en cas de cardiopathie ischémique sans nécessité de stent, de maladie vasculaire cérébrale ou périphérique est considéré comme à faible risque de thrombose. Ceci doit néanmoins faire l'objet d'une discussion avec le cardiologue, en expliquant bien que la procédure endoscopique à haut risque hémorragique pourrait bénéficier de cette interruption et que l'aspirine peut être maintenue.

Recommandations concernant la gestion des anti-coagulants (figures 1 et 2)

Anti-vitamine K (AVK) et héparine

Pour les procédures endoscopiques à faible risque, La BSG et l'ESGE suggèrent de poursuivre le traitement par AVK (preuves de faible qualité, recommandation modérée).

Il faut s'assurer que l'INR ne dépasse pas l'intervalle thérapeutique dans la semaine précédant l'intervention (preuves de faible qualité, recommandation forte).

Pour les procédures endoscopiques à haut risque chez les patients à faible risque thrombotique, il est recommandé d'arrêter les AVK pendant 5 jours avant la procédure (forte recommandation, preuves de haute qualité) et de vérifier que l'INR avant la procédure soit < 1,5 (preuves de faible qualité, recommandation forte).

Pour les procédures endoscopiques à haut risque chez les patients à haut risque thrombotique, il est recommandé que les AVK soient temporairement interrompue (5 jours avant l'intervention) et remplacée (3 jours avant l'intervention) par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM). La dernière dose d'HBPM doit être administrée au moins 24 h avant l'intervention et l'INR doit être contrôlé et < 1,5 (preuves de qualité moyenne, forte recommandation).

Les AVK peuvent être repris dans la majorité des cas le soir de l'intervention à la dose habituelle ainsi que l'HBPM le lendemain, jusqu'à l'obtention d'un INR satisfaisant.

Anticoagulants oraux directs (AOD)

Pour les procédures endoscopiques à faible risque, la BSG et l'ESGE suggèrent d'omettre la dose matinale d'AOD le jour de la procédure (recommandation faible, preuves de faible qualité).

Pour les procédures endoscopiques à haut risque chez les patients sous AOD, il est recommandé que la dernière dose d'AOD soit prise 3 jours avant la procédure (forte recommandation. preuves de faible qualité). Pour les patients sous dabigatran avec une clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min, il est recommandé compte-tenu d'une demi-vie plus longue (8), que la dernière dose soit prise 5 jours avant la procédure (forte recommandation, preuves de faible qualité). Enfin, chez tout patient dont la fonction rénale se détériore rapidement, un hématologue doit être consulté (recommandation forte, preuves de faible qualité).

Circonstances devant faire discuter un relai de l'anticoagulation

Les prothèses valvulaires métalliques

Même si le risque thrombotique parait moins élevé et moins documenté en position aortique que mitrale, [et le relais considéré comme inutile en cas de prothèse valvulaire aortique et en l'absence de fibrillation auriculaire dans les recommandations de la *British Society of Hematology* et de *l'American College of Cardiology/ American Heart Association* (9,10)], les auteurs recommandent de réaliser un relais des AVK dans ces deux situations.

La fibrillation auriculaire (FA) :

Le risque thrombo-embolique en cas de FA augmente avec des facteurs de risques cardiovasculaires supplémentaires tels que l'hypertension, l'insuffisance cardiaque et le diabète. Ce risque a été quantifié par le score CHADS2 (risque annuel d'accident vasculaire cérébral (AVC) passant de 1,9 % avec un score de 1 à 18,2 % avec une note de 6). Alors que les directives précédentes de la BSG et de l'ESGE de 2016 ne recommandaient pas le relais pour la FA non valvulaire, cette actualisation suggère qu'il serait raisonnable d'envisager un relais des anticoagulants pour les patients sous AVK avec des scores CHADS2 ≥ 5, comme le recommande la *British Society of Hematologie* (9). Ceci concerne donc les patients atteints de FA et ayant déjà subi un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire (AIT), et 3 des facteurs suivants : insuffisance cardiaque congestive, hypertension (> 140/90 mmHg ou sous traitement anti-hypertenseur), âge > 75 ans, ou diabète. Le relais par héparine est également recommandé pour les patients atteints de FA qui ont subi un AVC ou un AIT dans les 3 mois, quel que soit le score CHADS2. Les auteurs rappellent en revanche que pour les anticoagulants directs, le relais conduit à un taux plus élevé d'hémorragie majeure sans réduction du risque thrombo-embolique. Il est ainsi rappelé que dans l'essai RE-LY, le relais du dabigatran avec une HBPM avait entraîné des taux d'hémorragies majeures plus élevés par rapport à l'absence de relais (6,5 % *vs*. 1,8 %, p < 0,001) sans différence de taux de thrombose entre les groupes (11).

Les auteurs soulignent ainsi l'innocuité de l'arrêt temporaire du traitement par anticoagulant direct, sans relais.

Antécédents de thrombose veineuse dans les 3 mois suivant le début du traitement anticoagulant

Ces patients présentent un risque élevé de récidive de thrombose si

Figure 1

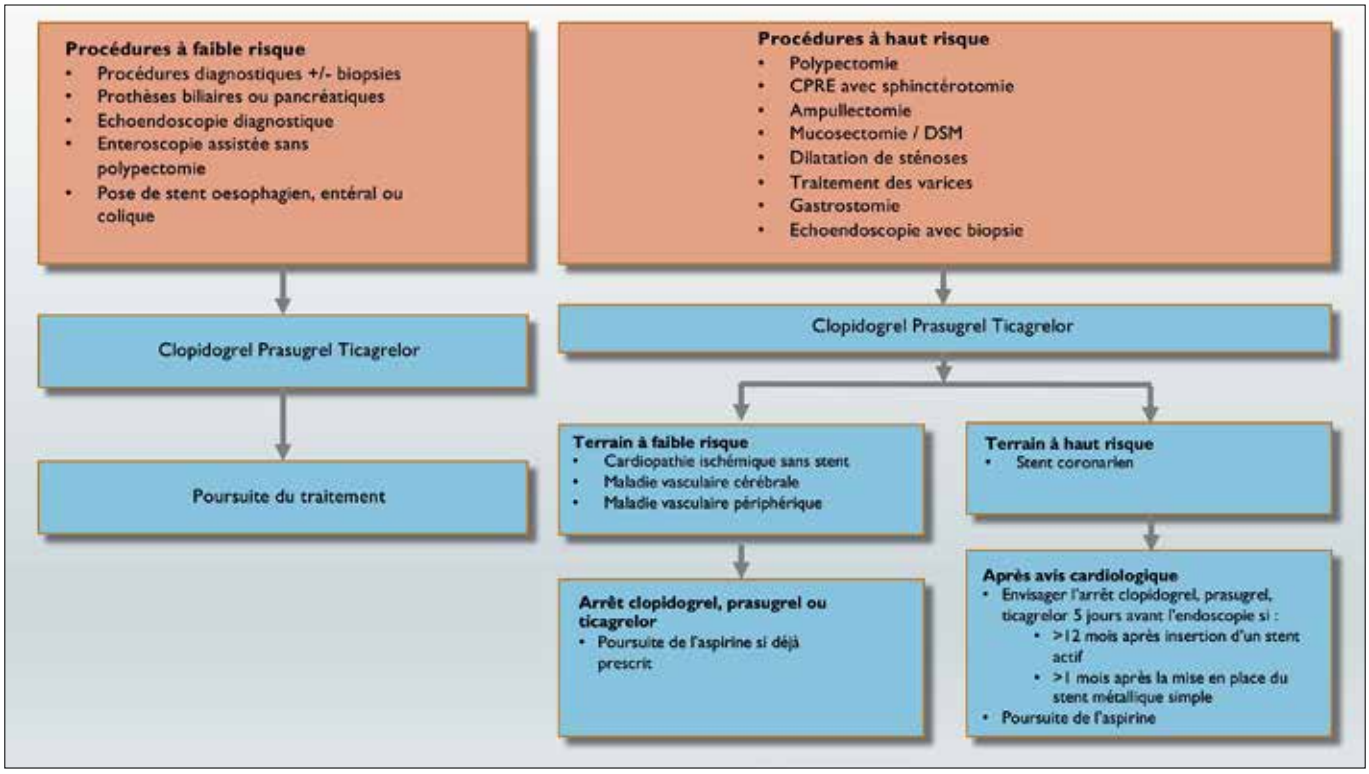


Figure 2

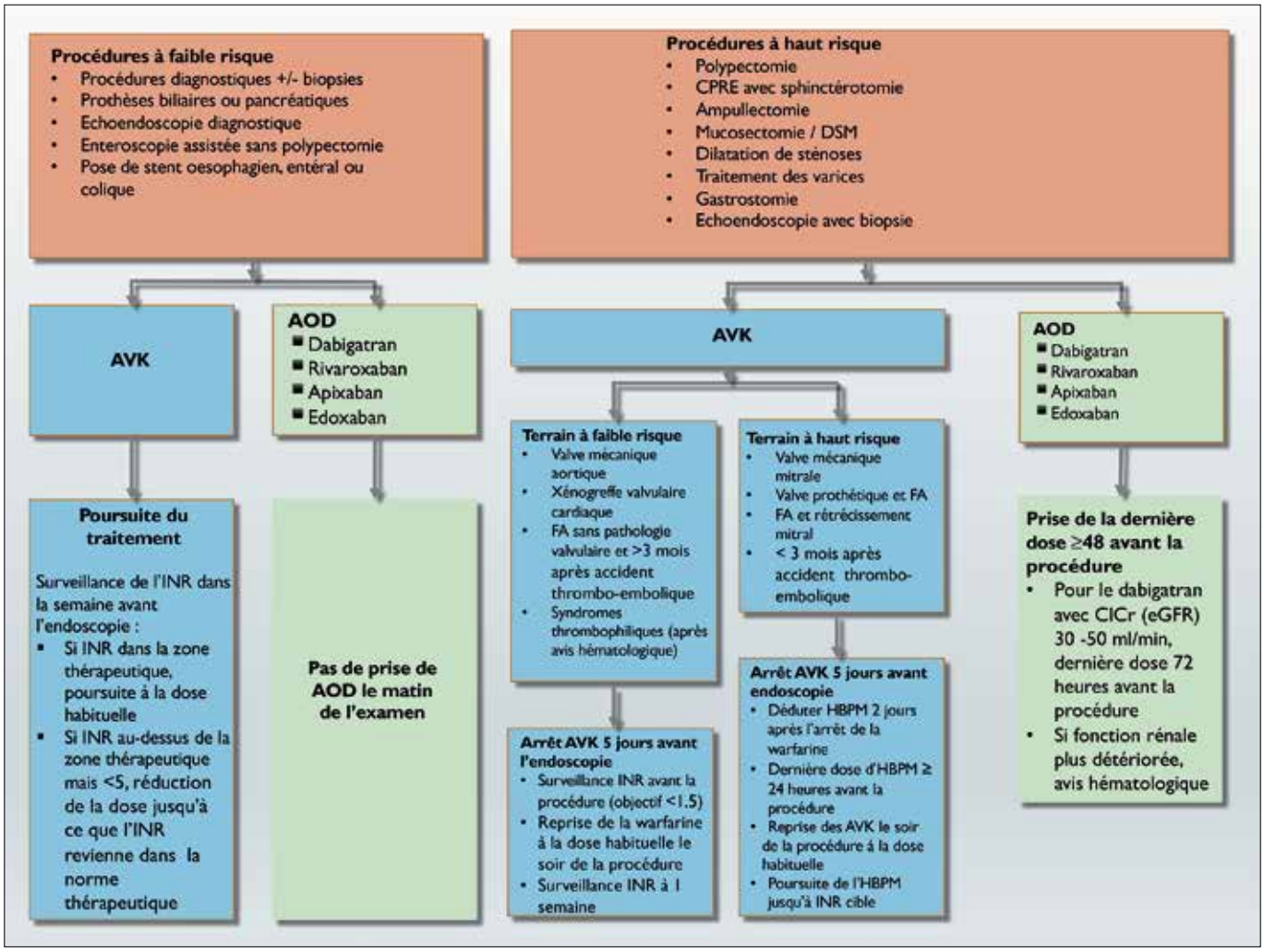


Tableau 3 : Stratification du risque d'interruption de la warfarine en fonction de la nécessité ou non d'un relais par héparine

Haut risque	Faible risque
Valve cardiaque métallique mitrale	Valve cardiaque métallique aortique
Valve cardiaque et fibrillation auriculaire	Valve cardiaque biologique
Fibrillation auriculaire et rétrécissement mitrale	Fibrillation auriculaire sans pathologie valvulaire
Thrombose veineuse de moins de 3 mois	Thrombose veineuse de plus de 3 mois
Traitements endoscopiques des varices	Syndromes thrombophyliques (discussion avec hématologue)

l'anticoagulation est interrompue. À présent, la plupart de ces patients débutent un anticoagulant direct plutôt qu'un AVK et le relais n'est donc dans ce cas pas recommandé. Idéalement, les auteurs soulignent qu'il ne faudrait pas interrompre l'anticoagulation dans ce groupe à haut risque, en raison du risque de thrombose. Une procédure à faible risque pourrait être réalisée sans interrompre l'anticoagulation si nécessaire, mais il serait préférable de reporter une procédure à haut risque au-delà de trois mois d'anticoagulation si cela pouvait être fait en toute sécurité.

Antécédents de prédisposition thrombophilique

Ces cas doivent être discutés avec un hématologue. Le facteur V Leiden et la mutation commune de la prothrombine F2G20210A sont des thrombophilies à faible risque et un relais n'est pas considéré comme nécessaire. Même si les patients présentant des carences en antithrombine, en protéine C ou en protéine S présentent un risque plus élevé de thrombose, un relais ne sera pas nécessaire chez la plupart de ces patients.

Recommandations concernant les gestes endoscopiques

L'hémorragie peut être apparente au moment de l'endoscopie ou retardée jusqu'à deux semaines après l'intervention. Pour ceux chez qui le traitement antithrombotique est interrompu, cette dernière situation présente un risque plus élevé, car le traitement aura généralement été repris au cours de cette période. Il existe relativement peu d'études sur les risques d'hémorragie des procédures endoscopiques chez les patients qui poursuivent un traitement antithrombotique. Par conséquent, la plupart des données sous-jacentes aux niveaux de risque de ces procédures s'appliquent au risque de base d'hémorragie sans traitement antithrombotique (comme signifié dans le tableau 3).

Endoscopie diagnostique avec biopsie

Les endoscopies diagnostiques, y compris avec biopsie, confèrent un risque minime d'hémorragie et aucune augmentation du risque d'hémorragie par biopsie n'a été trouvée dans les études chez des patients sous aspirine, clopidogrel ou warfarine (12,13).

En ce qui concerne les AOD, leur profil pharmacocinétique et donc leur effet pharmaco-dynamique varie de telle sorte que certains individus présenteront des pics de concentration plus élevés 2 à 6 heures après l'administration orale. Par conséquent, lors d'une biopsie endoscopique, l'effet anticoagulant dû à un AOD n'est pas prévisible avec précision. En raison de cette incertitude sur le niveau d'anticoagulation des AOD au moment de l'endoscopie et de l'absence de test fiable d'anticoagulation sur ces médicaments, les auteurs des recommandations continuent de suggérer d'omettre la dose d'AOD le matin de l'intervention pour laisser une marge de sécurité adéquate.

Endoscopie avec résection de polypes

Polypectomie et mucosectomie (EMR)

Un certain nombre d'études ont examiné les risques de résection de petits polypes coliques lors d'un traitement anticoagulant continu. Une série monocentrique de 1 177 polypectomies à l'anse froide a comparé le risque de saignement entre les patients sans et sous antiplaquettaires ou anticoagulants (14). Il y avait une augmentation des saignements immédiats, principalement chez les patients traités par warfarine, mais aucune différence significative dans les saignements retardés (jusqu'à 2 semaines) entre les groupes.

Le risque de polypectomie en cas de poursuite du traitement antiplaquettaire a également été étudié. L'aspirine en monothérapie est parfaitement sure et doit être maintenue quelle que soit la procédure (15-17). Les recommandations de la BSG et de l'ESGE reprennent également une méta-analyse (18) portant sur 5 études et 655 patients sous clopidogrel au moment de la polypectomie, qui montrait un risque significatif accru de saignement dans le groupe ayant poursuivi le clopidogrel (Risk ratio -1,96 IC 1,36-2,83 ; p = 0,0003). Dans les études ci-dessus, la grande majorité des polypectomies étaient < 1 cm. Néanmoins l'une de ces études ne montrait aucune différence sur le risque de saignement lié à l'arrêt ou la poursuite du clopidogrel, notamment sur les lésions de moins d'1 cm (19). C'est sur la base de ces résultats que les nouvelles recommandations suggèrent qu'il peut être relativement sûr d'entreprendre une polypectomie pour des polypes de < 1 cm en monothérapie par clopidogrel. Les auteurs des recommandations suggèrent également d'utiliser l'anse froide, probablement en raison de la survenue dans ce cas d'un saignement immédiat et plus facile à gérer. L'alternative proposée est de substituer temporairement l'aspirine au clopidogrel 7 jours avant la coloscopie. S'il existe des études contradictoires sur l'utilisation de clips prophylactiques après mucosectomie pour prévenir le risque hémorragique retardé (20,21), une analyse coût-efficacité a conclu que leur mise en place prophylactique après polypectomie était une stratégie rentable pour les patients recevant un

traitement antiplaquettaire ou anticoagulant (22), conduisant les auteurs des recommandations à suggérer leur usage dans cette indication, en particulier dans le côlon droit.

Dissection sous-muqueuse (DSM)

Les auteurs rappellent que depuis les dernières recommandations plusieurs études ont montré que la poursuite de l'aspirine à faible dose n'entraînait pas d'augmentation du risque de saignement, alors même que son arrêt inapproprié était significativement associé à un risque accru de thrombose (23).

En revanche, les autres agents antiplaquettaires restent pourvoyeurs de saignement retardé dans une étude multicentrique rétrospective incluant 1 189 patients sous antiplaquettaires (24). De même, le taux de saignement retardé après DSM s'est avéré être de 16 % chez les patients qui ont eu de la warfarine ou des AOD, y compris en cas de relais par l'héparine (25). Peu de données sont disponibles pour la DSM œsophagienne ou duodénale sous antithrombotiques. Le risque de saignement après DSM œsophagienne semble plus faible par rapport à d'autres localisations, même si une étude rétrospective a trouvé un taux de réadmission significativement plus élevé dans cette indication pour les patients ayant des antécédents d'utilisation d'antiplaquettaires ou d'anticoagulants (56,4 % contre 34,1 % ; p = 0,01) (26).

Plusieurs méthodes ont été proposées pour réduire le risque d'hémorragie après ESD, notamment les techniques pharmacologiques (IPP), mécaniques (clips) et locales (colles, poudres hémostatiques), et les auteurs des recommandations actuelles suggèrent de les utiliser pour les patients sous traitement antithrombotique.

Cholangiopancréatographie rétrograde (CPRE)

Une seule étude rétrospective ancienne, dans laquelle 50 des 191 patients ayant une sphinctérotomie endoscopique étaient sous aspirine, ne montrait aucune augmentation statistiquement significative des hémorragies dans le groupe aspirine (27), justifiant la proposition faite de son maintien lors de la procédure. Il n'y a en revanche pas de données sur les autres antithrombotiques. Enfin il faut noter qu'il n'y a actuellement aucune donnée sur le risque hémorragique lors de la lithotritie mécanique biliaire, la cholangioscopie ou la lithotritie électrohydraulique chez les patients prenant des antiplaquettaires ou des anticoagulants.

Ampullectomie

Il n'y a pas de données sur l'ampullectomie sous anticoagulants ou antagonistes des récepteurs P2Y12 car ceux-ci sont généralement retirés. Compte tenu du taux élevé d'hémorragies, l'arrêt de l'aspirine doit être envisagé au cas par cas en fonction des risques de thrombose.

Échoendoscopie avec ponction

Quatre études ont rapporté des hémorragies à la suite d'un prélèvement guidé par EUS chez des patients ayant reçu des antithrombotiques. Dans la plus grande étude, cependant, aucune hémorragie grave n'a été trouvée chez les patients qui ont poursuivi ou interrompu le traitement antithrombotique et un seul événement thromboembolique est survenu (28).

Si le drainage biliaire guidé par EUS a été suggéré dans une étude rétrospective comme étant réalisable en toute sécurité chez les patients ayant une utilisation prolongée d'antiplaquettaires et/ou d'anticoagulants (29), les auteurs soulignent que d'autres études prospectives devront être réalisées avant qu'une recommandation puisse être faite. Les procédures thérapeutiques invasives telles que la kysto-gastrostomie et la nécrosectomie présentent un risque important d'hémorragie majeure et doivent être considérées comme à haut risque pour les antagonistes des récepteurs P2Y12 ou les anticoagulants. Le risque concernant l'aspirine est inconnu dans ces indications.

Dilatation endoscopique

La dilatation des sténoses gastro-intestinales dans le tractus gastro-intestinal supérieur ou inférieur semble être une procédure à faible risque, à l'exception des sténoses iléales liées à la maladie de Crohn et de la dilatation par ballonnet pour l'achalasie. Il n'y a cependant pas de données sur la dilatation des sténoses sous antiplaquettaire ou anticoagulant. Ceci, associé à la difficulté d'accès du site de l'hémorragie pour l'hémostase endoscopique, a conduit les auteurs des recommandations à continuer de considérer la dilatation endoscopique comme une procédure à haut risque, lors d'un traitement par antagonistes des récepteurs P2Y12 ou anticoagulants.

Pose d'endoprothèse

Il n'y a pas d'études sur la pose de stents endoscopiques chez les patients prenant des antiplaquettaires ou des anticoagulants et ce quel que soit le site de la pose. Les données disponibles concernant le risque d'hémorragie, issues des quelques études contrôlées randomisées, d'études prospectives et surtout rétrospectives, sont hétérogènes en ce qui concerne les détails de l'intervalle de temps entre la mise en place du stent et la survenue d'une hémorragie objectivée cliniquement. Celle-ci s'avère néanmoins extrêmement faible dans les études.

Les auteurs des recommandations ont considéré que la pose de stents endoscopiques sur tous les sites du tractus gastro-intestinal présentait un faible risque d'hémorragie dans les 7 jours. Cependant, ils soulignent également que les patients sous antithrombotiques peuvent présenter un risque accru d'hémorragie retardée sans toutefois en recommander leur arrêt.

Pose de gastrostomie per-endoscopique (GPE)

Il existe peu de données sur la poursuite de l'administration d'antithrombotiques pour la pose d'une GPE. Une méta-analyse a montré que la poursuite d'un traitement antiplaquettaire tel que le clopidogrel pouvait être sans danger (30). Cependant, une large étude rétrospective plus récente de patients subissant des procédures endoscopiques sous anticoagulants incluant 2 322 GPE réalisées sous warfarine et 1 484 sous AOD, montrait un risque de saignement post-endoscopique de 2,0 % et 1,2 % respectivement, conduisant les auteurs des recommandations à considérer encore la GPE comme une procédure à haut risque hémorragique (31).

Entéroscopie assistée

Des dispositifs d'entéroscopie à simple ballon, à double ballon et spiralés sont disponibles. Si le risque accru de perforation est parfois souligné dans les études, le risque hémorragique n'est pas augmenté en cas de procédure diagnostique.

Ligature endoscopique de varices

Dans une étude portant sur 605 patients subissant une ligature endoscopique de varices, 21 (3,5 %) patients ont eu des saignements spontanés dus à des glissements d'anneaux confirmés à l'endoscopie, et 11 sont

décédés. L'analyse multivariée n'a révélé aucune augmentation du risque de saignement chez les patients sous aspirine, bien que cela ne s'appliquait qu'à 8 des 605 patients (32).

Une étude de ligature endoscopique de varices programmée chez des patients cirrhotiques, incluant 265 patients sous HBPM, n'a montré aucune augmentation des hémorragies post-opératoires ou réduction de la survie par rapport à ceux sans HBPM (33). Dans une large série rétrospective, le risque hémorragique chez les patients subissant une ligature endoscopique sous ACO ou AVK était élevé pour les deux groupes à 19,2 % et 25,9 % respectivement p = 0,49 (31). Il n'y a en revanche pas d'étude sur la ligature des varices chez les patients sous antagonistes des récepteurs P2Y12.

Néanmoins, compte-tenu du haut risque hémorragique, leur interruption devra être envisagée comme pour les AVK dans ce type d'indication.

Thérapies ablatives

Compte tenu du peu de données disponibles, les recommandations de la BSG et de l'ESGE classent la radiofréquence œsophagienne et gastrique comme à haut risque hémorragique vis-à-vis des antagonistes des récepteurs P2Y12 et anticoagulants. En revanche, considérant la variabilité des indications de la coagulation au plasma argon et l'absence de données sur le risque hémorragique sous traitement anticoagulant ou antiagrégant, les auteurs se déclarent à ce jour incapables de fournir des recommandations spécifiques à ce sujet.

Recommandations pour la gestion de la reprise des traitements antithrombotiques

Il existe peu de données pour nous informer sur le moment optimal de reprise du traitement antithrombotique. Dans tous les cas, la décision sera basée sur le risque perçu d'hémorragie après la procédure au regard du risque de thrombose pour chaque patient.

Il ne faut pas oublier que les AOD exercent un effet anticoagulant en quelques heures, contre quelques jours pour la warfarine. Les données de l'étude PAUSE indiquent que la reprise d'un AOD 2 à 3 jours après une intervention à haut risque présente un faible risque d'événements thromboemboliques (3). Dans une étude de cohorte prospective italienne évaluant les risques d'hémorragie et de thrombose par rapport au respect des recommandations de 2016 de la BSG et de l'ESGE, il y avait une tendance à davantage de saignements per-opératoires si l'AOD n'était pas arrêté conformément aux directives pour les procédures à haut risque. En revanche, la reprise de l'AOD immédiatement après la polypectomie, plutôt qu'après un délai de 24 à 48 heures chez les patients à haut risque doublait le risque de saignement retardé sans réduction de la thrombose, bien que ces mesures n'aient pas atteint la signification statistique (34).

Ceci a conduit les auteurs des recommandations à suggérer que pour les procédures à très haut risque hémorragique telles que l'ESD, il pouvait être souhaitable de retarder la reprise des antithrombotiques, précisément au-delà des intervalles recommandés.

Recommandations de stratification du risque en fonction de la procédure endoscopique

Les procédures endoscopiques comportent un risque hémorragique plus élevé et certaines situations cliniques entraîneront un risque élevé de complications thromboemboliques en cas d'arrêt des antiplaquettaires ou des anticoagulants. Dans les recommandations, les procédures ont été classées comme à haut risque ou à faible risque d'hémorragie principalement en fonction des risques hémorragiques chez les patients ne prenant pas d'antiplaquettaires ou d'anticoagulants, ainsi que des quelques données disponibles concernant l'endoscopie chez les patients pour lesquels ces médicaments ont été poursuivis (tableau 1). Les tableaux 2 et 3 stratifient le risque d'arrêt des antagonistes des récepteurs P2Y12 ou des AVK respectivement selon le scénario clinique et les risques de séquelles thromboemboliques à l'arrêt du traitement.

Les procédures endoscopiques diagnostiques, avec ou sans biopsie, sont classées par les auteurs des recommandations comme à faible risque d'hémorragie, bien qu'il persiste des inquiétudes concernant la biopsie sous AOD. Néanmoins, les auteurs soulignent que la probabilité de devoir entreprendre un traitement avec un risque hémorragique doit également être prise en compte, notamment pour une coloscopie devant être considérée a priori comme thérapeutique en raison de la fréquence de détection de polypes. Le gastro-entérologue peut donc ainsi choisir de gérer toutes les coloscopies comme des procédures à haut risque en ce qui concerne les antagonistes des récepteurs P2Y12 et les anticoagulants. Des considérations similaires s'appliquent à la CPRE s'il existe une incertitude quant à savoir si une sphinctérotomie serait nécessaire.

Recommandations de gestion de l'hémorragie gastro-intestinale aiguë sous antiplaquettaires et anticoagulants

Antiplaquettaires

Les recommandations actualisées de la BSG et de l'ESGE suggèrent dans cette situation d'envisager l'arrêt définitif de l'aspirine pour la prophylaxie primaire (recommandation faible, preuves de faible qualité).

Elles suggèrent également que l'aspirine pour la prévention secondaire ne soit pas systématiquement arrêtée. Si elle est arrêtée, elle doit être reprise dès l'obtention de l'hémostase, ou s'il n'y a plus de preuve de saignement (recommandation forte, preuves de qualité moyenne).

Il est également recommandé que la bithérapie antiplaquettaire soit poursuivie si possible chez les patients porteurs de stents coronariens et que la prise en charge se fasse en liaison avec un cardiologue interventionnel (recommandation forte, preuves de qualité moyenne).

En cas d'hémorragie majeure, les auteurs recommandent de poursuivre l'aspirine si l'antagoniste des récepteurs P2Y12 est interrompu (recommandation forte, preuves de qualité

modérée). Le traitement par antagonistes des récepteurs P2Y12 doit être rétabli dans les 5 jours, s'il est toujours indiqué (forte recommandation, preuves de qualité modérée).

Une méta-analyse d'études de patients sous aspirine en prophylaxie secondaire a révélé que l'arrêt de l'aspirine était associé à un risque 3 fois plus élevé d'événements cardiaques indésirables majeurs chez les patients avec stents coronariens (4). Si une hémorragie gastro-intestinale survient chez un patient avec un stent coronaire récemment placé et sous double antiagrégation plaquettaire, une thrombose potentiellement mortelle peut survenir si le traitement est interrompu. L'impératif, après une réanimation adéquate, est donc d'obtenir rapidement une hémostase. La liaison avec un cardiologue interventionnel doit avoir lieu et s'il est jugé nécessaire d'interrompre temporairement le traitement antiplaquettaire, celui-ci doit être limité à l'antagoniste des récepteurs P2Y12 et l'aspirine poursuivie.

Le moment de la reprise du traitement antithrombotique après une hémorragie gastro-intestinale aiguë sera déterminé par le risque de récidive hémorragique et le risque de thrombose aiguë sans traitement antithrombotique (35). Les antagonistes des récepteurs P2Y12 chez les patients porteurs de stents coronaires doivent être réintroduits dans un délai maximum de 5 jours en raison du risque élevé de thrombose du stent passé ce délai. Ce délai représente un équilibre optimal entre hémorragie et thrombose, bien qu'il n'ait pas été testé de manière prospective (36).

Pour les patients sous aspirine en monothérapie en prophylaxie secondaire, la poursuite du traitement présente un avantage. Dans une étude contrôlée randomisée prospective versus placebo portant sur 156 patients après une hémorragie gastro-intestinale supérieure et contrôlée par endoscopie, il a été démontré une réduction de la mortalité de toutes causes dans le groupe recevant de l'aspirine à faible dose (1,3 % *vs.* 12,9 %) (37). Il y a eu un excès de saignements dans le groupe aspirine (10,3 % *vs*. 5,4 %) mais aucun n'a été fatal. 5 patients du bras placebo sont décédés d'événements thromboemboliques. Si l'aspirine est arrêtée, elle doit être réintroduite dès que l'hémostase est atteinte.

Anticoagulants

En cas de survenue d'une hémorragie digestive sous anticoagulants, les auteurs des recommandations conseillent l'arrêt de l'anticoagulant oral et la correction de la coagulopathie en fonction de la sévérité de l'hémorragie et du risque thrombotique du patient en coordination avec un cardiologue et/ou un hématologue. La correction de la coagulopathie ne doit pas retarder l'endoscopie ou l'intervention radiologique (forte recommandation, preuves de faible qualité).

Chez les patients présentant une instabilité hémodynamique qui prennent des antagonistes de la vitamine K (AVK), il est recommandé d'administrer par voie intraveineuse de la vitamine K et un concentré de complexe prothrombique à quatre facteurs (PPSB) (recommandation forte, preuves de faible qualité), ou du plasma frais congelé si le PPSB n'est pas disponible (recommandation faible, preuves de très faible qualité)

Chez les patients sous AOD en instabilité hémodynamique, les auteurs suggèrent d'envisager l'utilisation d'agents d'inversion : idarucizumab chez les patients sous dabigatran et andexanet chez les patients traités par anti-facteur Xa (faible recommandation, preuves de faible qualité), ou du PPSB par voie intraveineuse si l'andexanet n'est pas disponible (recommandation faible, preuves de très faible qualité)

Chez les patients à faible risque thrombotique, ils suggèrent de reprendre l'anticoagulation dès que possible, après sept jours d'interruption de l'anticoagulant (recommandation faible, preuves de faible qualité).

Chez les personnes à risque thrombotique élevé, une reprise plus précoce de l'anticoagulation avec relai par héparine, de préférence dans les 3 jours, est recommandée (recommandation forte, preuves de faible qualité).

L'utilisation d'anticoagulants est rapportée chez jusqu'à 15 % et 25 % des patients présentant respectivement une hémorragie aiguë du tractus gastro-intestinal supérieur et inférieur. La mortalité liée aux saignements gastro-intestinaux chez ces patients est élevée (jusqu'à 8 à 12 %), mais principalement liée aux comorbidités des patients. L'arrêt temporaire de l'anticoagulation est la « norme de soins » chez les patients présentant une hémorragie gastro-intestinale cliniquement significative.

L'effet anticoagulant des AVK tels que la warfarine peut persister pendant 3 à 5 jours. La nécessité d'une correction rapide de la coagulopathie liée aux AVK avec des agents d'inversion dépend principalement de la gravité de l'hémorragie, mais leur utilisation nécessite la prudence chez les patients à haut risque thrombotique (par exemple, valve cardiaque mécanique) car leur utilisation a été associée à une thromboembolie (38). Contrairement aux AVK, les AOD sont caractérisés par une demi-vie relativement courte, de sorte que leur activité anticoagulante diminue généralement rapidement en 12 à 24 heures. Par conséquent, la plupart des cas d'hémorragie gastro-intestinale majeure peuvent être pris en charge en suspendant le médicament et en attendant que les effets anticoagulants disparaissent.

Conclusion

Les nouvelles recommandations de la BSG et de l'ESGE reprennent avec clarté le niveau de risque hémorragique des procédures endoscopiques. Mais elle insistent également sur le risque cardio-vasculaire parfois majeur lié à une interruption injustifiée d'un traitement antiagrégant ou anticoagulant dans le cadre d'une intervention programmée.

Ainsi en 2021 aucune interruption de l'aspirine dans l'indication d'une prophylaxie primaire ne doit être réalisée, sauf peut-être encore en cas d'ampullectomie.

De même, en cas de survenue d'une hémorragie secondaire dont la prise en charge endoscopique est le plus souvent aisé, son interruption doit être l'exception.

L'excellente coordination de l'équipe médicale (hépato-gastroentérologue, anesthésiste, cardiologue, médecin traitant), ainsi que l'information rigoureuse du patient concernant l'arrêt éventuel du traitement, les modalités de sa reprise ou les consignes en cas de complication, sont essentiels à la bonne gestion et à la prévention du risque.

Références

1. Veitch AM, *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.
2. Veitch AM *et al*. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline update. Endoscopy. 2021.
3. Douketis JD, *et al*. Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. JAMA internal medicine. 2019
4. Biondi-Zoccai GG, *et al*. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. European heart journal. 2006.
5. Maulaz AB, *et al*. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. Archives of neurology. 2005.
6. Korte W, *et al*. Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (OGARI) and the Working Group Thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC). Thrombosis and haemostasis. 2011.
7. Iakovou I, *et al*. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. Jama. 2005.
8. Schulman S, *et al*. Perioperative Management of Dabigatran: A Prospective Cohort Study. Circulation. 2015.
9. Keeling D, *et al*. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. British journal of haematology. 2016.
10. Nishimura RA, *et al*. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2017.
11. Douketis JD, *et al*. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RELY trial. . Thrombosis and haemostasis. 2015.
12. Ono S, *et al*. Evaluation of safety of endoscopic biopsy without cessation of antithrombotic agents in Japan. Journal of gastroenterology. 2012.
13. Whitson MJ, *et al*. Is gastroduodenal biopsy safe in patients receiving aspirin and clopidogrel ? A prospective, randomized study involving 630 biopsies. Journal of clinical gastroenterology. 2011.
14. Arimoto J, *et al*. Safety of Cold Snare Polypectomy in Patients Receiving Treatment with Antithrombotic Agents. Digestive diseases and sciences. 2019.
15. Hui CK, *et al*. Does withholding aspirin for one week reduce the risk of post-sphincterotomy bleeding? Alimentary pharmacology & therapeutics. 2002.
16. Shiffman ML, *et al*. Risk of bleeding after endoscopic biopsy or polypectomy in patients taking aspirin or other NSAIDS. Gastrointestinal endoscopy. 1994.
17. Yousfi M, *et al*. Postpolypectomy lower gastrointestinal bleeding: potential role of aspirin. The American journal of gastroenterology. 2004.
18. Li DF, *et al*. Colonoscopic post-polypectomy bleeding in patients on uninterrupted clopidogrel therapy: A systematic review and meta-analysis. Experimental and therapeutic medicine. 2020.
19. Chan FKL, *et al*. Risk of Postpolypectomy Bleeding With Uninterrupted Clopidogrel Therapy in an Industry-Independent, Double-Blind, Randomized Trial. Gastroenterology. 2019.
20. Liaquat H, *et al*. Prophylactic clip closure reduced the risk of delayed postpolypectomy hemorrhage: experience in 277 clipped large sessile or flat colorectal lesions and 247 control lesions. Gastrointestinal endoscopy. 2013.
21. Feagins LA, *et al*. The prophylactic placement of hemoclips to prevent delayed post-polypectomy bleeding: an unnecessary practice? A case control study. Digestive diseases and sciences. 2014.
22. Parikh ND, *et al*. A cost-efficacy decision analysis of prophylactic clip placement after endoscopic removal of large polyps. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2013.
23. Igarashi K, *et al*. Should antithrombotic therapy be stopped in patients undergoing gastric endoscopic sub-mucosal dissection? Surgical endoscopy. 2017.
24. Seo M, *et al*. A risk-scoring model for the prediction of delayed bleeding after colorectal endoscopic submucosal dissection. Gastrointestinal endoscopy. 2019.
25. Kubo K, *et al*. Risk Factors for Delayed Bleeding after Therapeutic Gastrointestinal Endoscopy in Patients Receiving Oral Anticoagulants: A Multicenter Retrospective Study. Digestion. 2021.
26. Hanada Y, *et al*. Safety and feasibility of same-day discharge after esophageal endoscopic submucosal dissection. Gastrointestinal endoscopy. 2021.
27. Nelson DB, Freeman ML. Major hemorrhage from endoscopic sphincterotomy: risk factor analysis. Journal of clinical gastroenterology. 1994.
28. Polmanee P, *et al*. Outcomes of EUS-FNA in patients receiving antithrombotic therapy. Endosc Int Open. 2019.
29. Ogura T, *et al*. Antiplatelet and/or anticoagulant treatment does not increase hemorrhagic adverse events during EUS-guided biliary drainage. Gastrointestinal endoscopy. 2020.
30. Lucendo AJ, *et al*. Risk of bleeding in patients undergoing percutaneous endoscopic gastrotrostomy (PEG) tube insertion under antiplatelet therapy: a systematic review with a meta-analysis. Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva. 2015.
31. Nagata N, *et al*. Therapeutic endoscopy-related GI bleeding and thromboembolic events in patients using warfarin or direct oral anticoagulants: results from a large nationwide database analysis. Gut. 2018.
32. Vanbiervliet G, *et al*. Predictive factors of bleeding related to post-banding ulcer following endoscopic variceal ligation in cirrhotic patients: a case-control study. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2010.
33. Bianchini M, *et al*. Low molecular weight heparin does not increase bleeding and mortality post-endoscopic variceal band ligation in cirrhotic patients. Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2018.
34. Radaelli F, *et al*. Periendoscopic management of direct oral anticoagulants: a prospective cohort study. Gut. 2019.
35. Scott MJ, *et al*. Reintroduction of anti-thrombotic therapy after a gastrointestinal haemorrhage: if and when? British journal of haematology. 2017.
36. Eisenberg MJ, *et al*. Safety of short-term dis- continuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. Circulation. 2009.
37. Sung JJ, *et al*. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. Annals of internal medicine. 2010.
38. Nagata N, *et al*. Impact of INR monitoring, reversal agent use, heparin bridging, and anticoagulant interruption on rebleeding and thromboembolism in acute gastrointestinal bleeding. PloS one. 2017.

5.

Les cinq points forts

- Le niveau de risque hémorragique d'une procédure endoscopique est un élément déterminant de la prise de décision sur l'arrêt ou la poursuite d'un traitement anticoagulant ou anti-thrombotique.
- Le risque cardio-vasculaire lié à l'interruption d'un traitement anticoagulant ou antiagrégant doit être connu et évalué.
- Le patient doit être informé des risques, aussi bien hémorragiques que thrombotiques, ainsi que de la procédure à suivre en cas de survenue d'une complication retardée.
- L'aspirine peut être poursuivie quelle que soit la procédure, sauf en cas d'ampullectomie et son arrêt en cas de prophylaxie secondaire doit être l'exception, même en cas de saignement.
- Aucune procédure diagnostique (y compris avec biopsies) ou à faible risque hémorragique ne justifie l'arrêt d'un traitement antiagrégant ou anticoagulant, exception faite de la prise des anticoagulants directs le jour de l'intervention.

HÉPATOLOGIE

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS

(Réponses consultables sur le site de la FMC-HGE)

→ Pathologies cardio-pulmonaires liées à la cirrhose : diagnostic, pronostic et traitement

Olivier ROUX (Clichy-la-Garenne)

Question 1

1 seule réponse fausse

Parmi les propositions suivantes concernant le syndrome hépato-pulmonaire, laquelle est fausse ?

- ❍ A. Il est secondaire à des dilatations vasculaires pulmonaires.
- ❍ B. Le diagnostic est évoqué devant une hypoxémie.
- ❍ C. L'échographie cardiaque avec épreuve de bulles permet de faire le diagnostic.
- ❍ D. Le traitement par dérivés nitrés est efficace.
- ❍ E. La transplantation hépatique est un traitement efficace.

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes concernant l'hypertension porto-pulmonaire *(HTPoP)*, laquelle est vraie ?

- ❍ A. Le diagnostic repose sur l'échographie cardiaque avec injection de microbulles.
- ❍ B. L'augmentation de la pression artérielle pulmonaire est secondaire à l'hyperdébit.
- ❍ C. Elle est définie par une augmentation de la pression artérielle pulmonaire et de la pression capillaire pulmonaire.
- ❍ D. Le traitement repose sur des vasodilatateurs.
- ❍ E. La transplantation hépatique permet une guérison de l'HTPoP.

Question 3

1 seule réponse fausse

Parmi les propositions suivantes concernant la cardiomyopathie du cirrhotique, laquelle est fausse ?

- ❍ A. Il s'agit d'une insuffisance cardiaque systolique ou diastolique.
- ❍ B. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination.
- ❍ C. Le principal mécanisme physiopathologique est l'hypercinésie circulatoire.
- ❍ D. L'utilisation des IEC est contre indiquée en cas de cirrhose décompensée.
- ❍ E. La cardiomyopathie du cirrhotique est réversible après la transplantation.

➔ Hépatite alcoolique : quelle prise en charge ?

Éric NGUYEN-KHAC (Amiens)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quel score pronostique permet d'identifier la forme sévère d'hépatite alcoolique symptomatique ?

- ❍ A. Score de Child Pugh A
- ❍ B. Score de Maddrey ≥ 32
- ❍ C. Score de MELD ≥ 15
- ❍ D. Score de Maddrey < 32
- ❍ E. Score de Child Pugh B

Question 2

1 seule réponse exacte

Quel traitement de première ligne permet un bénéfice de survie à J28 pour les patients ayant une hépatite alcoolique symptomatique sévère ?

- ❍ A. La nutrition entérale continue
- ❍ B. Les antioxydants en monothérapie
- ❍ C. Les corticostéroïdes (± n-acétylcystéine)
- ❍ D. La pentoxifylline
- ❍ E. La transplantation hépatique

Question 3

1 seule réponse exacte

Quel traitement de seconde ligne permet d'améliorer la survie des patients ayant une hépatite alcoolique symptomatique sévère et non répondeurs à la première ligne ?

- ❍ A. L'association corticostéroïdes plus pentoxifylline
- ❍ B. L'association corticostéroïdes plus antibiotiques
- ❍ C. L'épuration extra hépatique par le système Mars (Molecular Adsorbant Recirculating System)
- ❍ D. La transplantation hépatique chez des patients sélectionnés
- ❍ E. L'épuration extra hépatique par le système ELAD (Extracorporeal Cellular Therapy)

➔ Radiologie interventionnelle dans le carcinome hépatocellulaire

Agnès RODE (Lyon)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quelle caractéristique lésionnelle est considérée comme une contre-indication absolue à un traitement par thermoablation ?

- ❍ A. Une topographie au voisinage de l'ostium d'une veine hépatique
- ❍ B. une localisation sous-capsulaire
- ❍ C. Un patient porteur d'un *pace-maker*
- ❍ D. Une lésion située au contact du canal biliaire gauche chez un patient aux antécédents d'hépatectomie droite

Question 2

1 seule réponse exacte

Quelle est la meilleure des indications à une séance de chimioembolisation parmi les propositions suivantes ?

- ❍ A. Une reprise évolutive tumorale chez un patient au décours d'une 1re séance de chimio-embolisation mal tolérée
- ❍ B. Des lésions multiples confluentes des segments inférieurs du foie droit (70 mm de grand axe au total), chez un patient ayant une contre-indication à la chirurgie
- ❍ C. Une lésion nodulaire de 5 cm de diamètre s'accompagnant d'un envahissement tumoral portal tronculaire
- ❍ D. Une dizaine de lésions multiples bilatérales, les 3 lésions les plus volumineuses mesurant entre 7 et 10 cm de diamètre

Question 3

1 seule réponse exacte

Lors du contrôle en imagerie à 6 mois après radiothérapie sélective interne :

- ❍ A. L'absence de réduction du volume tumoral fait suspecter une mauvaise efficacité du traitement
- ❍ B. La présence d'une hypervascularisation résiduelle diffuse est évocatrice de la persistance de lésions vivaces
- ❍ C. Une prise de contraste annulaire périphérique peut être un signe de réponse au traitement
- ❍ D. Une augmentation de la taille de la lésion pendant le 1er mois qui suit le traitement est toujours le signe d'une lésion agressive.

➔ Maladies kystiques hépatiques non infectieuses

Vincent DI MARTINO (Besançon)

Question 1

1 seule réponse exacte

Les kystes simples :

- ❍ A. Résultent d'une anomalie embryologique pendant la phase tardive du développement
- ❍ B. Apparaissent en général après 50 ans
- ❍ C. Ne se compliquent que de façon très exceptionnelle et ne justifient par conséquent d'aucune surveillance morphologique
- ❍ D. Peuvent parfois mimer une tumeur mucineuse (cystadénome)
- ❍ E. Doivent bénéficier d'une ponction-aspiration avec injection de produit sclérosant lorsque leur taille excède 15 cm de grand axe.

Question 2

1 seule réponse exacte

La polykystose *hépatique :*

- ❍ A. Peut être la conséquence de plusieurs mutations qui concernent des gènes codant pour les protéines ciliaires PC1 et PC2
- ❍ B. Un diagnostic génétique est recommandé, en présence de kystes hépatiques multiples sans atteinte rénale, pour distinguer polykystose génétique et multikystose simple.
- ❍ C. Est caractérisée par un foie histologiquement normal en dehors des kystes
- ❍ D. Est une indication reconnue de transplantation hépatique en cas de préjudice esthétique.
- ❍ E. Est une indication reconnue de transplantation hépatique en cas de difficultés alimentaires avec amaigrissement.

Question 3

1 seule réponse exacte

Les cystadénomes *:*

- ❍ A. Ne partagent ni l'histoire naturelle ni les caractéristiques morphologiques des cystadénocarcinomes
- ❍ B. Coexistent souvent avec des kystes simples
- ❍ C. Touchent dans plus de 80 % des cas des femmes de plus de 40 ans
- ❍ D. Doivent être authentifiés par l'analyse du liquide intra kystique ou par la ponction biopsie avant toute chirurgie d'exérèse
- ❍ E. Sont une indication de transplantation hépatique pour prévenir leur dégénérescence cancéreuse

➔ Anticoagulation et hypertension portale

Jean Baptiste NOUSBAUM (Brest)

Question 1

1 seule réponse exacte

Chez les patients atteints de cirrhose :

- ❍ A. Le risque de thrombose de la veine porte est augmenté chez les patients ayant une cirrhose Child-Pugh C par rapport à ceux ayant une cirrhose Child-Pugh A
- ❍ B. Le risque de thrombose veineuse des membres inférieurs est inférieur à celui observé dans une population contrôle appariée non cirrhotique
- ❍ C. Le risque hémorragique est lié à une baisse du facteur V et du facteur VIII
- ❍ D. Le taux de facteur von Willebrand est augmenté
- ❍ E. Une thrombopénie < 30 G/L augmente le risque de thrombose veineuse

Question 2

1 seule réponse exacte

En cas de thrombose occlusive de la veine porte chez un patient atteint de cirrhose Child-Pugh C :

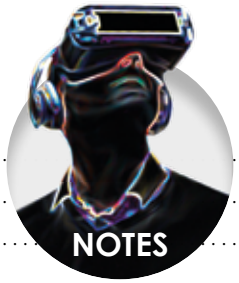
- ❍ A. Un bilan de thrombophilie est indiqué
- ❍ B. Les bêta-bloquants sont contre-indiqués
- ❍ C. Un traitement anticoagulant doit être entrepris si le patient est éligible à une transplantation hépatique
- ❍ D. Le traitement anticoagulant de première intention est la fluindione
- ❍ E. Un traitement par apixaban est possible

Question 3

1 seule réponse fausse

Chez un patient de 50 ans ayant une hypertension portale non cirrhotique compliquée de thrombose porte et de grosses varices œsophagiennes :

- ❍ A. Un bilan de thrombophilie est indiqué
- ❍ B. Un traitement prophylactique de la rupture des varices œsophagiennes est recommandé
- ❍ C. L'anticoagulation par HBPM est urgente s'il existe des douleurs abdominales
- ❍ D. L'anticoagulation par anticoagulants oraux directs est une alternative aux AVK
- ❍ E. Le traitement peut être arrêté à 3 mois en cas de reperméabilisation précoce


NOTES

Pathologies cardio-pulmonaires liées à la cirrhose : diagnostic, pronostic et traitement

Olivier ROUX

Service d'Hépatologie et de Réanimation Hépato-Digestive - Hôpital Beaujon - 100, Boulevard du général-Leclerc - 92110 CLICHY

olivier.roux@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir diagnostiquer et traiter la cardiomyopathie du patient cirrhotique
- Savoir diagnostiquer et traiter une hypertension porto-pulmonaire liée à la cirrhose
- Savoir diagnostiquer un syndrome hépato-pulmonaire, identifier ses critères de gravité et connaître les options thérapeutiques
- Connaître les indications de transplantation hépatique

MOTS-CLÉS

Dyspnée
Hypertension artérielle pulmonaire
Syndrome hepato pulmonaire
Transplantation hépatique
Cardiomyopathie cirrhotique

LIEN D'INTÉRÊTS

Aucun

ABRÉVIATIONS

HTPoP : Hypertension PortoPulmonaire
HTAP : Hypertension artérielle Pulmonaire
PAPm : Pression Artérielle Pulmonaire moyenne
PAPO : Pression Artérielle Pulmoniare d'Occlusion
RVP : Resistances Vasculaires Pulmonaires
ETT : Echocardiographie TransThoracique
SHP : Syndrome Hepato-Pulmonaire

Introduction

La cirrhose peut être associée à des pathologies respiratoires variées et souvent méconnues en rapport avec une atteinte parenchymateuse, pleurale ou vasculaire. La dyspnée est un symptôme fréquent au cours de la cirrhose, notamment chez les patients en attente de transplantation hépatique. Après avoir exclu des pathologies pulmonaires ou cardiaques indépendantes de la maladie hépatique, il convient d'évoquer des causes en lien avec la maladie hépatique. Au cours de la cirrhose, la cause la plus fréquente de dyspnée est secondaire à la décompensation d'ascite, associée ou non à un épanchement pleural (hydrothorax). Deux pathologies distinctes, qui sont des maladies vasculaires pulmonaires, peuvent être associées à une hypertension portale (avec ou sans cirrhose) : le syndrome hépato-pulmonaire et l'hypertension porto-pulmonaire.

Par ailleurs il existe au cours de la cirrhose des modifications hémodynamiques pouvant être responsables d'une cardiopathie spécifique appelée cardiomyopathie de la cirrhose, dont la prise en charge n'est pas consensuelle.

L'exploration d'une dyspnée en cas de cirrhose nécessite d'éliminer successivement tous ces diagnostics et peut être résumée dans un algorithme simple (figure 1).

Hypertension porto-pulmonaire

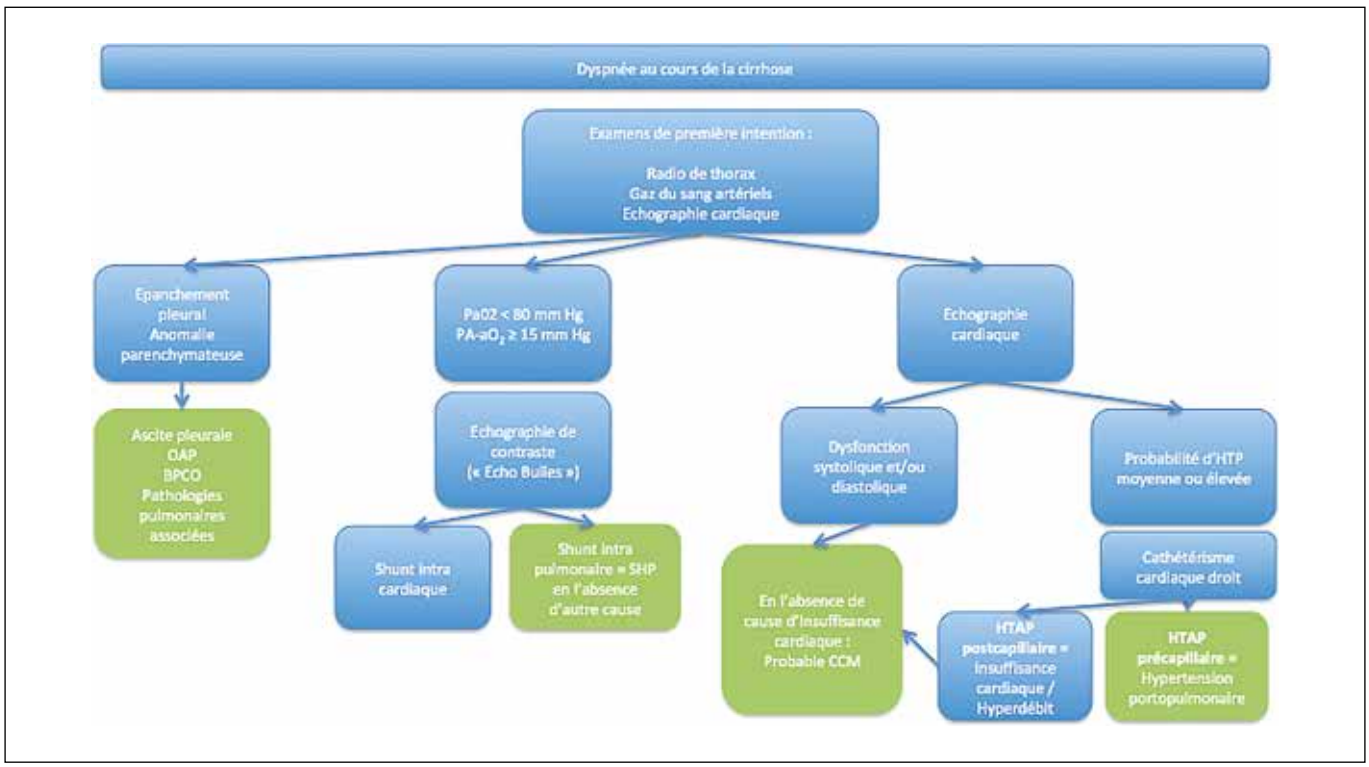
Définition

L'hypertension porto pulmonaire (HTPoP) est définie par l'association (a) d'une hypertension portale, (b) d'une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) > 20 mm Hg, (c) d'une pression capillaire pulmonaire ou pression capillaire d'occlusion (PAPO) ≤ 15 mm Hg et (d) d'une élévation des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) ≥ 3 UW (240 dynes.s.cm^{-5}) définissant un hypertension pulmonaire pré-capillaire (1). L'HTPoP, comme toutes les formes d'hypertension artérielle pulmonaire, est caractérisée par un remodelage structurel et fonctionnel progressif des artères pulmonaires de petit calibre responsable de l'augmentation progressive des résistances vasculaires pulmonaires puis d'une défaillance ventriculaire droite. Les mécanismes impliqués dans la physiopathologie de l'HTPoP ne sont pas connus avec précision.

Signes cliniques, diagnostic et pronostic

Les signes cliniques de l'hypertension artérielle pulmonaire sont peu spécifiques et traduisent essentiellement les conséquences de l'augmentation des RVP sur la fonction ventriculaire droite. Ils se composent d'une dyspnée, de syncope ou une insuffisance cardiaque. On ne connaît pas de facteur prédictif de survenue de ce syndrome au cours de la cirrhose et la plupart des études suggèrent que la survenue et l'évolution de l'HTPoP sont indépendantes de la sévérité et de l'évolution de l'hypertension portale et de la maladie hépatique

Figure 1 : Orientation diagnostique devant une dyspnée au cours de la cirrhose



sous-jacente. Sa prévalence chez des patients candidats à la transplantation hépatique est comprise entre 2 et 5 % (2). Son impact sur le pronostic des patients justifie un dépistage systématique qui repose sur l'échographie cardiaque transthoracique (ETT) permettant de définir des seuils de probabilité d'hypertension pulmonaire (faible, intermédiaire ou élevé). L'ETT doit être répétée tous les 6 à 12 mois en attente de transplantation hépatique notamment pour ce dépistage.

Le cathétérisme cardiaque droit reste indispensable en cas de probabilité échographique intermédiaire ou élevée pour établir le diagnostic avec certitude et éliminer une augmentation des pressions pulmonaires liée au syndrome hyperkinétique ou à la rétention hydrosodée favorisés par la cirrhose (3). Le pronostic de l'HTPoP est mauvais avec une survie à 3 ans et 5 ans estimée à 69 % et 51 % respectivement. La survie dépend aussi bien de l'atteinte hémodynamique que de la sévérité de la maladie hépatique sous-jacente (4).

Traitement

La prise en charge de l'HTPoP repose sur des mesures générales et l'utilisation des traitements ciblés de l'HTAP.

Le traitement non spécifique associera les diurétiques (spironolactone, furosémide) en cas de rétention hydrosodée. L'arrêt des bétabloquants est souvent nécessaire du fait de leurs effets ionotrope et chronotrope négatifs, risquant d'aggraver la dysfonction ventriculaire droite.

L'utilisation des traitements spécifiques de l'HTAP dans la prise en charge de l'HTPoP se fonde sur les expériences cliniques et pharmacologiques acquises dans le traitement de l'HTAP idiopathique. Néanmoins, les données rétrospectives et observationnelles dont on dispose pour cette population de patients sont encourageantes en termes de tolérance et d'efficacité. Les trois classes thérapeutiques utilisées sont : les antagonistes des récepteurs de l'endothéline, les inhibiteurs de la phosphodiestérase 5 et dans les cas les plus complexes les analogues de la prostaglandine. Dans tous les cas, l'initiation du traitement ainsi que son suivi doivent être réalisés dans les centres experts d'hypertension artérielle pulmonaire (centre de référence ou centres de compétences).

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline

Un essai randomisé en double aveugle a inclus 85 patients à recevoir un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (macitentan) ou un placebo dans le cadre d'une HTPoP. Dans le groupe traité par macitentan, il a été démontré une amélioration significative des paramètres hémodynamiques avec une diminution des RVP, une diminution de la PAPm et une amélioration de l'index cardiaque. Il n'existait pas d'amélioration des signes fonctionnels. Le profil de tolérance était bon. Aucun patient n'était candidat à une transplantation hépatique (5). Il est à noter que ce traitement n'est pas encore disponible en France.

Le bosentan (antagoniste non sélectif des récepteurs A et B de l'endothéline 1) est un traitement approuvé dans les autres formes d'hypertension pulmonaire. Son intérêt a été démontré dans une série rétrospective française, incluant 34 patients, dans l'HTPoP avec une diminution, voire une normalisation des RVP. Des cas d'augmentation des transaminases, voire d'aggravation de l'insuffisance hépatique, ont été décrits justifiant une surveillance de la fonction hépatique (6). Il est disponible en France.

L'ambisentan (antagoniste selectif des récepteurs A de l'endothéline 1) a montré des résultats comparables au bosentan en terme d'amélioration hémodynamique. Il semblerait qu'il existe moins de risques d'hépatotoxicité, en revanche son utilisation s'accompagne plus fréquemment d'une aggravation de la rétention hydrosodée (7).

Inhibiteurs de la phosphodiestérase 5 (IPDE5)

Le sildénafil et le tadalafil ont une activité antiproliférative et vascodilatatrice et sont utilisés dans différentes formes d'hypertension artérielle pulmonaire, mais aucune étude randomisée n'a évalué leur efficacité dans l'HTPoP. Il existe quelques études rétrospectives suggérant un intérêt du sildenafil chez les patients en attente de transplantation hépatique, et quelques cas cliniques concernant le tadalafil. L'utilisation des IPDE5 est peut-être plus aisée en l'absence d'hépatotoxicité ou de risque de rétention hydrosodée.

Analogues de la prostaglandine

L'effet bénéfique hémodynamique de l'époprosténol a été rapporté par plusieurs études rétrospectives, mais n'a jamais été étudié lors d'un essai contrôlé, prospectif, randomisé et son bénéfice en termes de survie n'est pas démontré. Son utilisation, nécessitant une perfusion continue, est réservée aux centres experts chez des patients très sélectionnés.

La transplantation hépatique

La transplantation hépatique n'est pas un traitement curatif de l'HTPoP, au contraire, celle-ci peut en être une contre-indication lorsque l'HTPoP est trop sévère et non contrôlée par le traitement médical. Les patients atteints d'HTPoP inscrits sur liste de transplantation ont un risque augmenté de mortalité. Ils peuvent bénéficier par conséquent d'une priorisation sur liste *via* une demande d'avis d'expert auprès de l'Agence de la Biomédecine.

Au total, l'HTPoP est une complication rare mais particulièrement grave de la cirrhose. Son dépistage systématique (par l'échocardiographie cardiaque transthoracique) est recommandé chez les candidats à la transplantation car elle constitue un risque opératoire notable. (figures 2)

Syndrome hépato-pulmonaire

Le syndrome hépato-pulmonaire (SHP) est défini par l'association (a) d'une hypertension portale (avec ou sans cirrhose), (b) d'une augmentation de la différence alvéoloartérielle en oxygène ($P(A\text{-}a)O_2$) calculée à partir d'une gazométrie prélevée en air ambiant en position assise et au repos ($P(A\text{-}a)O_2 \geq 15$ mm Hg ou ≥ 20 mm Hg chez des patients de plus de 64 ans), et (c) de dilatations vasculaires intrapulmonaires.

La sévérité du SHP est appréciée en fonction du niveau d'hypoxémie, on parle de SHP léger en l'absence d'hypoxémie (PaO_2 >80 mmHg), de SHP modéré lorsque la PaO_2 est comprise entre 60 à 79 mm Hg, de SHP sévère lorsque la $Pa0_2$ est comprise entre 50 et 59 mm Hg et de SHP très sévère lorsque la PaO_2 est inférieure à 50 mm Hg.

La prévalence du SHP est très variable selon les séries, estimée entre 5 et 50 % des patients. Cette disparité de prévalence est expliquée par la variabilité des critères diagnostiques utilisés et notamment les valeurs seuils pour l'hypoxémie. La prévalence des formes sévères ($PaO_2 < 60$ mm Hg) semble être de l'ordre de 5 % (8).

Le SHP est consécutif à l'existence de dilatations vasculaires intra-pulmonaires. Il peut s'agir soit des dilatations capillaires excessives, soit de néovaisseaux. Les mécanismes physiopathologiques de ces dilatations vasculaires intra-pulmonaires sont incomplètement compris, ils font intervenir un certain nombre de médiateurs parmi lesquels le monoxyde d'azote, l'endothéline 1, le TNFα, et le monoxyde de carbone. Ces dilatations vasculaires intra-pulmonaires, entraînent en revanche une inadéquation dans le rapport ventilation/ perfusion.

Figures 2 : Critères diagnostiques de l'hypertension artérielle pulmonaire

Figure 2.1 : Recommandations ESC/ ERS concernant la probabilité d'HTAP selon le flux d'insuffisance tricuspide [Vmax IT (m/s)] mesuré en ETT

Vmax IT (m/s)	Présence d'autres signes d'HTAP *	Probabilité échographique d'HTAP
≤ 2,8 ou non mesurable	NON	FAIBLE
≤ 2,8 ou non mesurable	OUI	MOYENNE
2,9 – 3,4	NON	
2,9 – 3,4	OUI	ÉLEVÉE
> 3,4	Non nécessaire	

** Les autres signes d'HTAP sont : ratio diamètre basale VD/VG > 1,0, aplatissement du septum interventriculaire, diamètre AP > 25 mm Hg, anomalie doppler pulmonaire, Diamètre VCI > 21 mm avec une diminution du collapsus inspiratoire, surface de l'OD > 18 cm².*

Figure 2.2 : Données hémodynamiques du cathétérisme cardiaque droit

	PAPm	Index Cardiaque	RVP	Pression pulmonaire capillaire (PAPO)
HTAP post-capillaire (Syndrome hyperkinetique - Hypervolémie)	> 20 mm Hg	Augmenté (Sd hyperkinétique) Normal (Hypervolémie) Diminuée (Insuffisance cardiaque)	Diminuée (< 3 UW)	Augmentée (> 15 mm Hg)
HTAP pré-capillaire HTPoP	> 20 mm Hg	Variable	Augmentée (≥ 3 UW)	Normale (< 15 mm Hg)

PAPm = Pression Artérielle Pulmonaire moyenne, RVP : résistances vasculaires pulmonaires, PAPO : Pression artérielle pulmonaire d'occlusion

Les zones perfusées sont ventilées mais la perfusion est trop importante par rapport à la ventilation, particulièrement chez les patients ayant un syndrome hyperkinétique, expliquant en partie l'hypoxémie. Cette hypoxémie est aggravée par la présence de shunts artério-veineux intra-pulmonaires, responsables d'un défaut d'oxygénation d'une partie du flux sanguin pulmonaire (8).

Les manifestations cliniques du SHP sont aspécifiques. Longtemps le SHP est asymptomatique, puis lorsque l'hypoxémie devient plus importante une dyspnée s'installe, et on peut observer un hippocratisme digital. La dyspnée est un signe non spécifique de SHP au cours de la cirrhose, il s'agit en effet d'un signe fréquent, pouvant traduire l'existence d'une ascite, d'un hydrothorax, d'une anémie, d'une dénutrition ou de maladies pulmonaires associées (BPCO par exemple). Au cours du syndrome hépato-pulmonaire, la dyspnée est caractérisée par une platypnée (dyspnée apparaissant lors du passage de la position couchée à la position debout), associée à une orthodéoxie (aggravation de l'hypoxémie en position debout). Cette dyspnée caractéristique est expliquée par la localisation préférentielle des dilatations vasculaires intrapulmonaires dans les bases pulmonaires. En effet, en position assise ou debout, ce sont les bases pulmonaires qui sont préférentiellement perfusées, diminuant ainsi le rapport ventilation/ perfusion et aggravant ainsi l'effet shunt.

Le dépistage du SHP est recommandé chez tous les patients candidats à la transplantation hépatique, cependant le dépistage par mesure de la saturation en oxygène n'est pas suffisamment sensible (9). Le diagnostic repose sur une augmentation de la différence alvéolo-artérielle en oxygène calculée sur des gaz du sang artériel réalisés en air ambiant. Le gaz du sang permet par ailleurs de grader la sévérité de l'hypoxémie. Il est nécessaire de mettre en évidence les conséquences des dilatations veineuses intra-pulmonaires. L'échographie cardiaque de contraste (ou échographie cardiaque aux micro-bulles) est l'examen de référence. Elle est réalisée en injectant par voie intraveineuse périphérique une solution saline qui aura été préalablement « secouée » pour générer des microbulles de 10 à 20 µm. Chez un sujet ne présentant pas de dilatations veineuses intra-pulmonaires, ces microbulles sont stoppées par le lit vasculaire pulmonaire. Ainsi, les bulles sont visualisées (sous l'aspect d'une opacification) après injection dans les cavités cardiaques droites mais ne le sont plus ensuite, ou très tardivement (après 9 à 10 cycles cardiaques) dans les cavités gauches. L'apparition des microbulles après une période inférieure à 3 cycles cardiaques dans les cavités gauches évoque un *shunt* intra cardiaque (foramen ovale perméable par exemple). On parle de *shunt* intra-pulmonaire lorsque l'apparition des microbulles dans le cœur gauche se fait après 3 cycles cardiaques. L'échographie cardiaque transthoracique aux microbulles permet donc de mettre en évidence les conséquences des dilatations veineuses intra pulmonaires, mais ne permet pas de quantifier un éventuel *shunt*. La scintigraphie pulmonaire de perfusion aux macro- agrégats d'albumine marqués peut être utile pour quantifier le *shunt*. Elle ne permet pas cependant de différencier un *shunt* intra-cardiaque d'un *shunt* intra-pulmonaire. Une mesure quantitative de la distribution pulmonaire et cérébrale permet de calculer la fraction cérébrale correspondant aux agrégats passés à travers le système pulmonaire et donc de quantifier le *shunt*. Une fraction supérieure à 6 % permet de retenir le diagnostic de *shunt* droit gauche. La scintigraphie est moins sensible que l'échographie de contraste, en revanche, il existe une bonne corrélation entre la fraction du *shunt* et l'hypoxémie. La réalisation d'un angioscanner pulmonaire n'a pas d'intérêt pour le diagnostic de SHP, car les dilatations vasculaires sont très périphériques et souvent non visibles. En revanche, il permet de rechercher d'autres causes d'hypoxémie (ascite pleurale, atélectasie, pneumopathie infectieuse...) ou des comorbidités pulmonaires qui peuvent majorer l'hypoxémie.

Le SHP est un facteur de mauvais pronostic au cours de la cirrhose. Dans une étude rétrospective comparant des malades atteints de SHP à des malades atteints de cirrhose sans SHP, (appariée sur l'âge, l'étiologie, le score de Child et le score MELD), la survie était significativement plus faible en cas de SHP (23 % *vs.* 76 % p <0,001) (10). Dans cette même série, il a été constaté une aggravation de l'hypoxémie au cours du temps, avec en moyenne une perte de 5 mm Hg de PaO_2 par an.

Aucun traitement médicamenteux ne permet d'améliorer les symptômes, le pronostic, ou l'histoire naturelle du syndrome hépato-pulmonaire. L'oxygénothérapie est le seul traitement recommandé pour améliorer les symptômes associés à l'hypoxémie mais il n'améliore pas la survie des patients.

Le seul traitement curatif du SHP est la transplantation hépatique.

Cardiomyopathie du patient atteint de cirrhose

Au cours de la cirrhose, il existe des modifications hémodynamiques splanchniques et systémiques conduisant à une hypercinésie circulatoire caractérisée par une augmentation du débit cardiaque et une vasodilatation systémique. Malgré cette hypercinésie, l'adaptation cardiaque au stress (effort, épisode d'hémorragie digestive, sepsis) reste anormale et le concept de cardiomyopathie cirrhotique a été proposé en 2005. Elle est définie par une dysfonction cardiaque le plus souvent diastolique, associée à des anomalies électriques en l'absence de comorbidités cardiovasculaires.

De nouveaux critères diagnostiques ont été récemment proposés. Le diagnostic de cardiopathie cirrhotique peut être retenu lorsqu'il existe soit une dysfonction systolique soit une dysfonction diastolique en l'absence d'une cardiopathie d'autre cause. La dysfonction systolique est définie par une FeVG < 50 % ou des anomalies de la relaxation myocardique évaluées par strain échographie (doppler tissulaire). La dysfonction diastolique est définie par la présence d'au moins trois critères échographiques sur quatre habituellement utilisés pour le diagnostic de dysfonction diastolique, bien que la validité de ces marqueurs diastoliques reste débattue au cours de la cirrhose (11).

Les critères échographiques suggérant l'existence d'une dysfonction diastoliques sont les suivants : ratio E/e' ≥ 15, volume oreillette gauche indexé > 34 ml/m^2, onde e' < 7 cm/sec, vitesse de régurgitation tricuspide > 2,8 m/sec.

En fonction des séries on estime que 40 à 60 % des patients atteints de

cirrhose décompensée présentent une cardiopathie cirrhotique. Qu'il s'agisse d'un mécanisme adaptatif physiologique ou d'une cardiomyopathie spécifique de la cirrhose reste incertain. Il existe cependant un lien indéniable entre l'existence de modification cardiaque pathologique et la survenue d'une insuffisance rénale aiguë au cours de la cirrhose (12).

De manière beaucoup plus fréquente, il existe au cours de la cirrhose des comorbidités cardiovasculaires qui peuvent entraîner des dysfonctions cardiaques systoliques ou diastoliques. Quelle qu'en soit l'étiologie, la fonction cardiaque doit donc être évaluée chez des patients candidats à la transplantation hépatique ou à la mise en place d'un TIPS.

Lors d'un TIPS ou d'une transplantation hépatique il existe des modifications hémodynamiques (augmentation de la pré charge) qui peuvent entraîner une décompensation cardiaque si la fonction cardiaque n'a pas été correctement évaluée.

Récemment l'équipe de Toulouse a proposé un algorithme décisionnel, en utilisant des biomarqueurs courants (BNP ou NT-proBNP) ainsi que des données échographiques (données de fonction systolique ou diastolique) pour prédire le risque de survenue d'une décompensation cardiaque post TIPS (13).

Une évaluation cardiologique exhaustive est nécessaire avant la transplantation hépatique, celle-ci reste hétérogène en fonction des centres de transplantation.

La prise en charge de la cardiopathie du cirrhotique n'est pas consensuelle. En cas de décompensation cardiaque un traitement diurétique peut être mis en place. La place des bétabloquants n'est pas définie. Les inhibiteurs de conversion de l'angiotensine sont contre indiqués en cas de cirrhose décompensée car ils exposent à un risque d'insuffisance rénale.

Indication de transplantation hépatique

Syndrome hépato-pulmonaire

Le seul traitement curatif du syndrome hépato-pulmonaire est la transplantation hépatique. Les échanges gazeux se normalisent entre 6 et 12 mois après la transplantation hépatique, mais ce délai peut parfois être prolongé, particulièrement chez les patients très hypoxémiques.

Du fait d'un mauvais pronostic, les patients en attente de transplantation pour un SHP justifient d'une dérogation au score d'attribution des greffons. Cette dérogation est justifiée chez les patients ayant une hypoxémie sévère (PaO_2 < 60 mm Hg) (14). La survie des patients transplantés pour SHP est bonne, elle est de l'ordre de 70 à 80 % à 5 ans en fonction des séries. Certaines séries anciennes ont décrit une diminution de la survie post transplantation chez les malades les plus hypoxémiques, ceux ayant une PaO_2 < 50 mm Hg. Plus récemment, une étude rétrospective sur près de 1 000 patients issus de la base de données de l'UNOS, a mis en évidence une surmortalité chez les malades qui présentaient une PaO_2 < 44 mm Hg, comparés à ceux qui avaient une PaO_2 comprise entre 44 et 54 mm Hg (15). Cette surmortalité pourrait faire discuter la contre-indication à la transplantation chez les malades les plus sévères. Cependant, lorsque la prise en charge post opératoire est optimisée, la mortalité reste acceptable (9 %) (16). Il n'existe pas, en France, de seuil inférieur de PaO_2 devant contre indiquer la transplantation hépatique.

Hypertension porto-pulmonaire

L'HTPoP expose les patients candidats à une transplantation hépatique à un risque de défaillance ventriculaire droite en per et post-opératoire immédiat ainsi qu'à une aggravation de la pathologie vasculaire pulmonaire pendant plusieurs mois après la procédure. Une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires semble être un facteur pronostic péjoratif (17). L'HTPoP non contrôlée représente donc une contre-indication à la TH. Il est clairement établi que la transplantation doit être contre-indiquée lorsque la PAPm excède à 50 mm Hg. Dans ce cas, le risque de décès péri-opératoire est majeur. Lorsque la PAPm est inférieure à 35 mm Hg et les RVP < 5 UW (400 dynes.s.cm^{-5}), le risque de décès péri-opératoire semble comparable à celui des patients ayant une cirrhose non compliquée d'HTPoP et la transplantation peut être envisagée. Pour des valeurs de PAPm comprises entre 35 et 50 mm Hg, l'indication de transplantation hépatique est controversée et dépend du niveau de RVP et de la fonction ventriculaire droite. Elle ne semble pouvoir être envisagée que lorsque les résistances vasculaires pulmonaires sont inférieures à 3 UW (240 dynes.s.cm^{-5}) (18).

Dans une étude rétrospective ancienne, il n'a pas été montré de sur-risque de décès lié à l'insuffisance ventriculaire droite chez les patients ayant une PAPm < 35 mm Hg ou comprise entre 35 et 50 mm Hg avec des RVP < 3 UW (18). Néanmoins, la pression pulmonaire n'est pas le seul facteur prédictif de décès. Les paramètres reflétant la fonction ventriculaire droite sont plus pertinents pour l'évaluation du risque chez des patients atteints d'HTAP. Ces données n'ont pas été clairement évaluées chez des candidats à la transplantation hépatique.

L'utilisation des traitements vasodilatateurs peut permettre d'obtenir des critères hémodynamiques compatibles avec la réalisation d'une transplantation hépatique.

L'amélioration hémodynamique par les vasodilatateurs avant transplantation permettait d'obtenir une survie après transplantation comparable à celle observée chez des malades atteints de cirrhose sans HTPoP (4,19). Chez des patients initialement en dehors des critères de transplantabilité, le traitement de l'HTAP permet de réduire la pression artérielle pulmonaire et d'améliorer la fonction ventriculaire droite afin d'amener les malades à la transplantation dans des conditions hémodynamiques acceptables chez environ 70 % d'entre eux (20).

Sur liste d'attente, il existe une augmentation de la mortalité en cas d'HTPoP, liée à la fois à la sévérité de la maladie hépatique et de l'état hémodynamique, justifiant une priorisation une fois que l'HTPoP est contrôlée (21).

En revanche, à distance de la transplantation hépatique, l'évolution de l'HTPoP est difficile à anticiper. Néanmoins, des données récentes ont montré que stabiliser, améliorer, voire guérir l'HTPoP, semble être un objectif réalisable en combinant traitements spécifiques de l'HTAP et transplantation chez des patients sélectionnés. Un sevrage des traitements vasodilatateurs semble en effet possible chez environ 20 à 40 % des patients (17,20).

Les patients avec HTPoP et transplantés ont désormais une survie à long terme meilleure que les patients avec HTpoP non transplantés, quelle que soit la gravité de la maladie hépatique sous-jacente (4).

Le fait que l'HTPoP représente à elle seule une indication de transplantation hépatique est une stratégie évoquée mais qui reste actuellement controversée.

Conclusion

Les manifestations vasculaires pulmonaires au cours de la cirrhose sont représentées d'une part par le syndrome hépato-pulmonaire caractérisé par une hypoxémie, et dont le traitement repose sur la transplantation hépatique, et d'autre part par l'hypertension porto-pulmonaire caractérisée par une augmentation des pressions pulmonaires pouvant à terme aboutir à une insuffisance cardiaque droite. Cette hypertension porto-pulmonaire peut représenter une contre-indication à la transplantation hépatique. La cardiomyopathie du malade atteint de cirrhose est secondaire aux modifications hémodynamiques dues à l'hypertension portale dont les conséquences sont encore mal évaluées. Ces atteintes doivent être connues et systématiquement recherchées chez un cirrhotique, particulièrement en attente de transplantation hépatique.

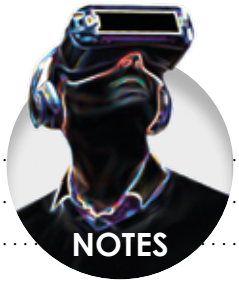
Références

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, *et al*. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019 Jan;53(1):1801913.
2. Colle IO, Moreau R, Godinho E, Belghiti J, Ettori F, Cohen-Solal A, *et al.* Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. Hepatology. 2003 Feb;37(2):401–9.
3. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, *et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2016 Feb;69(2):177.
4. Savale L, Guimas M, Ebstein N, Fertin M, Jevnikar M, Renard S, *et al.* Portopulmonary hypertension in the current era of pulmonary hypertension management. J Hepatol. 2020 Mar 4;
5. Sitbon O, Bosch J, Cottreel E, Csonka D, de Groote P, Hoeper MM, *et al.* Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension (PORTICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial. The Lancet Respiratory Medicine. 2019 Jul;7(7):594–604.
6. Savale L, Magnier R, Le Pavec J, Jais X, Montani D, O'Callaghan DS, *et al*. Efficacy, safety and pharmacokinetics of bosentan in portopulmonary hypertension. European Respiratory Journal. 2013 Jan 1;41(1):96–103.
7. Cartin-Ceba R, Swanson K, Iyer V, Wiesner RH, Krowka MJ. Safety and efficacy of ambrisentan for the treatment of portopulmonary hypertension. Chest. 2011 Jan;139(1):109–14.
8. Rodríguez-Roisin R. Hepatopulmonary Syndrome — A Liver-Induced Lung Vascular Disorder. n engl j med. 2008;10.
9. Forde KA, Fallon MB, Krowka MJ, Sprys M, Goldberg DS, Krok KL, *et al.* Pulse Oximetry Is Insensitive for Detection of Hepatopulmonary Syndrome in Patients Evaluated for Liver Transplantation. Hepatology. 2019 Jan;69(1):270–81.
10. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. Hepatology. 2005 May;41(5):1122–9.
11. Izzy M, VanWagner LB, Lin G, Altieri M, Findlay JY, Oh JK, *et al*. Redefining Cirrhotic Cardiomyopathy for the Modern Era. Hepatology. 2020 Jan;71(1):334–45.
12. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V, *et al.* Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatology. 2005 Aug;42(2):439–47.
13. Billey C, Billet S, Robic MA, Cognet T, Guillaume M, Vinel JP, *et al*. A Prospective Study Identifying Predictive Factors of Cardiac Decompensation After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: The Toulouse Algorithm. Hepatology. 2019 Dec;70(6):1928–41.
14. Francoz C, Belghiti J, Castaing D, Chazouillères O, Duclos-Vallée J-C, Duvoux C, *et al.* Model for end-stage liver disease exceptions in the context of the French model for end-stage liver disease score-based liver allocation system. Liver Transpl. 2011 Oct;17(10):1137–51.
15. Goldberg DS, Krok K, Batra S, Trotter JF, Kawut SM, Fallon MB. Impact of the Hepatopulmonary Syndrome MELD Exception Policy on Outcomes of Patients After Liver Transplantation: An Analysis of the UNOS Database. Gastroenterology. 2014 May;146(5):1256-1265.e1.
16. Gupta S, Castel H, Rao RV, Picard M, Lilly L, Faughnan ME, *et al.* Improved survival after liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome. Am J Transplant. 2010 Feb;10(2):354–63.
17. Cartin-Ceba R, Burger C, Swanson K, Vargas H, Aqel B, Keaveny AP, *et al*. Clinical Outcomes after Liver Transplantation in Patients with Portopulmonary Hypertension. Transplantation [Internet]. 2020 Oct 12 [cited 2021 Jun 24];Publish Ahead of Print. Available from: https://journals.lww.com/10.1097/TP.0000000000003490
18. Krowka M. Pulmonary Hemodynamics and Perioperative Cardiopulmonary-Related Mortality in Patients With Portopulmonary Hypertension Undergoing Liver Transplantation. Liver Transplantation. 2000 Jul;6(4):443–50.
19. Raevens S, De Pauw M, Reyntjens K, Geerts A, Verhelst X, Berrevoet F, *et al.* Oral vasodilator therapy in patients with moderate to severe portopulmonary hypertension as a bridge to liver transplantation. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013 Apr;25(4):495–502.
20. Savale L, Sattler C, Coilly A, Conti F, Renard S, Francoz C, *et al.* Long-term outcome in liver transplantation candidates with portopulmonary hypertension: Savale *et al*. Hepatology. 2017 May;65(5):1683–92.
21. DuBrock HM, Goldberg DS, Sussman NL, Bartolome SD, Kadry Z, Salgia RJ, *et al.* Predictors of Waitlist Mortality in Portopulmonary Hypertension. Transplantation. 2017 Jul;101(7):1609–15.

5

Les cinq points forts

- Le syndrome hépato-pulmonaire et l'hypertension porto-pulmonaire sont des pathologies vasculaires pulmonaires associées à l'hypertension portale (avec ou sans cirrhose).
- Le syndrome hépato-pulmonaire se manifeste par une hypoxémie et se diagnostique par une échographie cardiaque aux microbulles. Le seul traitement efficace pour les formes sévères est la transplantation hépatique.
- L'hypertension porto-pulmonaire se manifeste par une dyspnée et peut évoluer vers une insuffisance cardiaque droite.
- L'existence d'une hypertension porto-pulmonaire doit être dépistée par échographie cardiaque chez tous les patients candidats à la transplantation hépatique car il peut s'agir d'une contre-indication.
- La cardiomyopathie du cirrhotique est un diagnostic d'exclusion d'insuffisance cardiaque associée à la cirrhose. Les principales complications cardiovasculaires au cours de la cirrhose ne sont pas spécifiques et sont liées aux comorbidités.


NOTES

Hépatite alcoolique : quelle prise en charge ?

Éric NGUYEN-KHAC

Service Hépato-Gastroentérologie - CHU Amiens-Picardie - Hôpital sud - 80054 AMIENS

nguyen-khac.eric@chu-amiens.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Identifier les signes cliniques et biologiques d'une hépatite alcoolique aiguë
- Connaître les scores pronostiques
- Connaître les indications de la biopsie hépatique
- Connaître les traitements et les critères de réponse
- Connaître les indications de la transplantation hépatique

LIEN D'INTÉRÊTS

Pas de lien d'intérêt en relation avec cet article.

MOTS-CLÉS

Hépatite alcoolique ; corticostéroides ; Maddrey score ; MELD ; Lille model ; transplantation hépatique

Introduction

La maladie du foie liée à l'alcool englobe un spectre de lésions hépatiques allant de la simple stéatose, très fréquente, à l'apparition progressive d'une fibrose hépatique puis d'une cirrhose dans 20 % des cas, avec ensuite ses complications telles que l'hypertension portale, l'insuffisance hépatique et le carcinome hépatocellulaire (1,2). L'hépatite alcoolique (HA) a une présentation histologique caractéristique avec des foyers de nécrose hépatocytaire associés à une infiltration de polynucléaires neutrophiles (PNN), une ballonisation hépatocytaire et la présence de corps de Mallory (figure 1). L'expression clinique est très polymorphe, allant d'une forme peu ou asymptomatique, à une forme d'hépatite alcoolique sévère, se développant chez un patient ayant, dans plus de 80 % des cas, une fibrose avancée ou une cirrhose constituée, déjà connues ou découvertes à cette occasion. Cette forme sévère se manifeste cliniquement par l'apparition rapide d'un ictère dans un contexte de consommation active d'alcool, de signes d'insuffisance hépatocellulaire, d'hypertension portale et d'une encéphalopathie hépatique (2). L'hépatite alcoolique sévère engage le pronostic à court et moyen terme, avec une mortalité proche de 25 % à 1 mois et 50 % à 6 mois (3). En l'absence de traitement la mortalité spontanée évaluée à 28 jours est comprise entre 34,9 % et 44 % (4). L'incidence de l'hépatite alcoolique n'est pas bien connue en France.

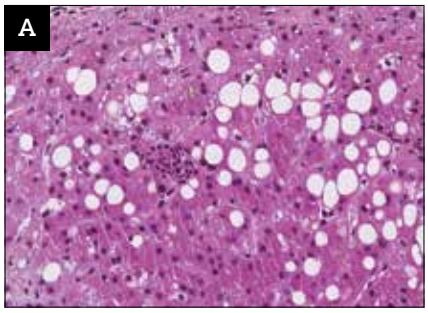
La physiopathologie

La physiopathologie de l'hépatite alcoolique est complexe intriquant des mécanismes comme l'augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale avec le passage dans la circulation portale puis dans le foie du lipopolysaccharide composant de la paroi des bactéries (LPS), l'activation de l'immunité innée, l'infiltration hépatique par les PNN, la mort de l'hépatocyte par nécrose et/ ou apoptose et la variabilité inter-individuelle des facteurs génétiques. Plus récemment le rôle de la dysbiose intestinale induite par l'alcool a été étudié avec un intérêt croissant.

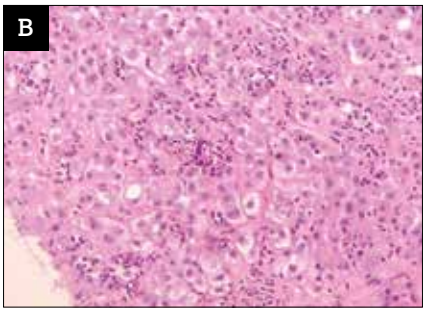
Dysbiose intestinale et augmentation de la perméabilité intestinale

Le microbiote intestinal (MI) est composé de 10^{14} micro-organismes. Chaque individu possède son propre microbiote intestinal, stabilisé dans sa composition dès les premières années de la vie. La consommation chronique d'alcool est responsable d'une modification du MI (dysbiose) avec chez l'animal une diminution des phyla Lactobacillus, Bacteroïdetes, Firmicutes, une augmentation des Proteobacteria ainsi qu'une diminution globale de la diversité du microbiote intestinal (5). Chez l'homme la dysbiose existe aussi chez les patients alcooliques avec une diminution des Bacteroïdetes et une augmentation des Enterobacteriacae et des Proteobacteria (6). Cette dysbiose pourrait expliquer des mécanismes de diminution de la couche de mucus participant à la protection des entérocytes (7), une diminution par certaines souches de micro-bactéries

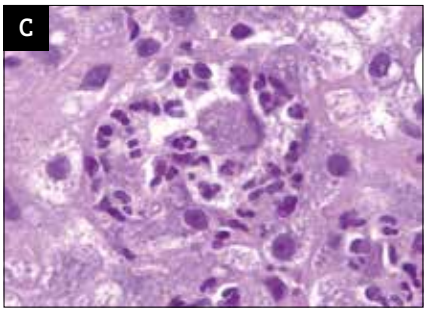
Figure 1 : Histologie hépatique en microscopie optique, coloration HES (Hématoxyline éosine safran). Foyers d'hépatite alcoolique, corps de Mallory et stéatose macro vacuolaire



A - Hépatite alcoolique avec hépatocytes en nécrose ou apoptose entourés de polynucléaires neutrophiles, faible grossissement x 10



B - Fort grossissement x 40



C - Courtoisie Pr. Denis Chatelain, Service Anatomopathologie CHU Amiens-Picardie.

de la synthèse de protéines participant à la constitution des jonctions serrées des entérocytes (8), induisant au final l'augmentation de la perméabilité intestinale, expliquant le passage plus fréquent des bactéries dans la circulation portale arrivant ensuite dans le foie. Il a été démontré qu'une transplantation de microbiote de patients ayant une HA à des souris *germ free* et soumises ensuite à un régime alimentaire de Lieber de Carli enrichi progressivement en alcool, permettait de déclencher une inflammation du foie en comparaison à des souris témoins soumises au même régime mais recevant une transplantation de microbiote intestinal d'un humain sans HA sévère (9). La dysbiose intestinale liée à la consommation d'alcool est donc probablement impliquée dans les processus physiopathologiques de l'HA.

Métabolisme de l'alcool et stress oxydatif

Le métabolisme de l'éthanol génère un stress oxydatif avec la production d'espèces réactives à l'oxygène (ROS). Ainsi la toxicité cellulaire est due à l'acétaldéhyde qui est le principal métabolite de l'alcool produit presque exclusivement par l'alcool déshydrogénase cytosolique (ADH) des hépatocytes, et accessoirement par le cytochrome P450 dans le microsome, ou encore par la catalase dans les peroxysomes (10).

Les autres causes de majoration du stress oxydant sont la peroxydation lipidique sur un foie stéatosique, et une diminution du glutathion mitochondrial et de la S-adénosine méthionine (11) largement consommés par la production concomitante de ROS. L'acétaldéhyde est ensuite transformé dans la mitochondrie en acétate, qui donnera finalement en dehors de l'hépatocyte dans d'autres organes du dioxyde de carbone (CO_2).

Dans ce contexte d'alcoolisation chronique, la baisse du stock intra-mitochondrial de glutathion (GSH) est démontrée dans les modèles animaux, attribuée à un défaut de transport du GSH du cytosol vers la mitochondrie (12). Ce déficit en GSH précède les lésions hépatiques chez la souris exposée à l'alcool (12). Les conséquences sont une baisse des capacités antioxydantes hépatocytaires, le GSH mitochondrial étant un mécanisme majeur de détoxification de l'excès de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et des radicaux libres. Il a également été suggéré qu'une baisse du GSH mitochondrial pourrait rendre l'hépatocyte plus sensible au *tumor necrosis factor*-α (TNF-α) induisant la mort cellulaire (13).

Les processus inflammatoires

Parallèlement, la cellule de Kupffer est stimulée (14) par les lipopolysaccharides (LPS/endotoxinémie), constituant principal de la membrane externe des bacilles à Gram négatif, en provenance du tube digestif dont la perméabilité est augmentée par les épisodes répétés de consommation importante d'alcool (15). Le LPS circule avec sa protéine porteuse la *LPS binding protein* (LBP) et active une cascade inflammatoire induite par la voie des récepteurs Toll intracellulaire et les récepteurs TLR4 à la surface la cellule de Kupffer (16). Son activation induit la production de ROS, de cytokines pro-inflammatoires et de TNF-α. Des données suggèrent également une activation de la cellule de Kupffer par le complément C3 et C5 (17). Le TNF-α induit des lésions hépatiques par l'intermédiaire de deux récepteurs membranaires TNFR1 et TNFR2. Le récepteur TNFR1 a un rôle prédominant, comme le montre l'absence de lésion hépatique chez la souris knockout TNFR1 exposée à l'alcool (18). À l'inverse, l'activation de la cellule de Kupffer produit un effet cytoprotecteur *via* l'interleukine-6 (IL-6) et l'IL-10 (15). Ces deux cytokines anti-inflammatoires activent le facteur de transcription STAT3 de l'hépatocyte, des cellules endothéliales et des macrophages, à l'origine de la transcription de facteurs anti-apoptotiques, anti-oxydants et pro-oncogéniques. La régulation entre les facteurs délétères pro-inflammatoires et protecteurs anti-inflammatoires reste à éclaircir (19).

L'infiltration par des PNN autour d'hépatocytes en cours de souffrance ou de mort cellulaire est l'image histologique caractéristique de l'hépatite alcoolique (19). L'hépatite alcoolique reste une maladie multifactorielle car, à durée et quantité de consommation d'alcool égales, tous les patients ne développeront pas la maladie, suggérant un terrain de vulnérabilité génétique (20). Les données concernant les singles nucléotides polymorphismes (SNP) sont nombreuses (21), mais non concluantes (22). Les données sur l'adiponutrine (*Patatin-like phospho-*

lipase domain-containing protein3, PNPLA3) semblent plus robustes. Chez des patients éthyliques chroniques, le polymorphisme rs738409 C > G est associé à un risque accru de stéatose, et de cirrhose en cas d'homozygotie G/G (23). Dans une série, la présence de l'allèle muté G était plus fréquente chez des patients ayant une hépatite alcoolique sévère par rapport à un groupe témoin sain, et était associée à une survie plus courte (24).

Le diagnostic

Présentation clinique

Les signes cardinaux de l'hépatite alcoolique (HA) comportent habituellement un ictère récent apparu dans les 8 semaines dans un contexte de consommation excessive d'alcool de plus de 40 g/j pour les femmes et de plus de 60 g/j pour les hommes durant les 6 derniers mois. En cas d'abstinence récente, celle-ci doit être inférieure à 60 jours par rapport à l'apparition de l'ictère. Les éléments biologiques comportent une hyperbilirubinémie > 51,3 µmol/L, des transaminases AST > 50 UI/L, mais AST < 400 UI/L, avec un rapport AST/ALT >1,5 (25).

Dans la forme sévère, une insuffisance hépatique peut se traduire par une encéphalopathie, accompagnée par des signes de décompensation hépatique comme l'ascite, parfois une hémorragie par hypertension portale, voire un syndrome hépatorénal. La présentation biologique comporte alors une coagulopathie avec en général une baisse du taux de prothrombine. Une fièvre est possible, ainsi que l'hyperleucocytose à PNN. La survenue d'une hépatite alcoolique sévère doit faire systématiquement rechercher une complication infectieuse, dont la fréquence a été rapportée jusqu'à 25 %, avant tout traitement même en l'absence de sepsis évident (26). Les infections spontanées du liquide d'ascite, les pneumopathies, les infections urinaires et les dermo hypodermites sont les plus fréquentes et à rechercher systématiquement.

Le bilan complémentaire comportera une radiographie de thorax, voire un scanner thoracique sans injection, une ponction d'ascite, un examen cytobactériologique des urines et des hémocultures en cas de fièvre. L'examen hépatique par une échographie est d'usage pour le bilan de l'hépatopathie, mais aussi pour le diagnostic différentiel de syndrome cholestatique comme l'angiocholite. Enfin une autre maladie hépatique virale C ou B mais aussi A ou E associées doivent aussi être écartées par des tests sérologiques.

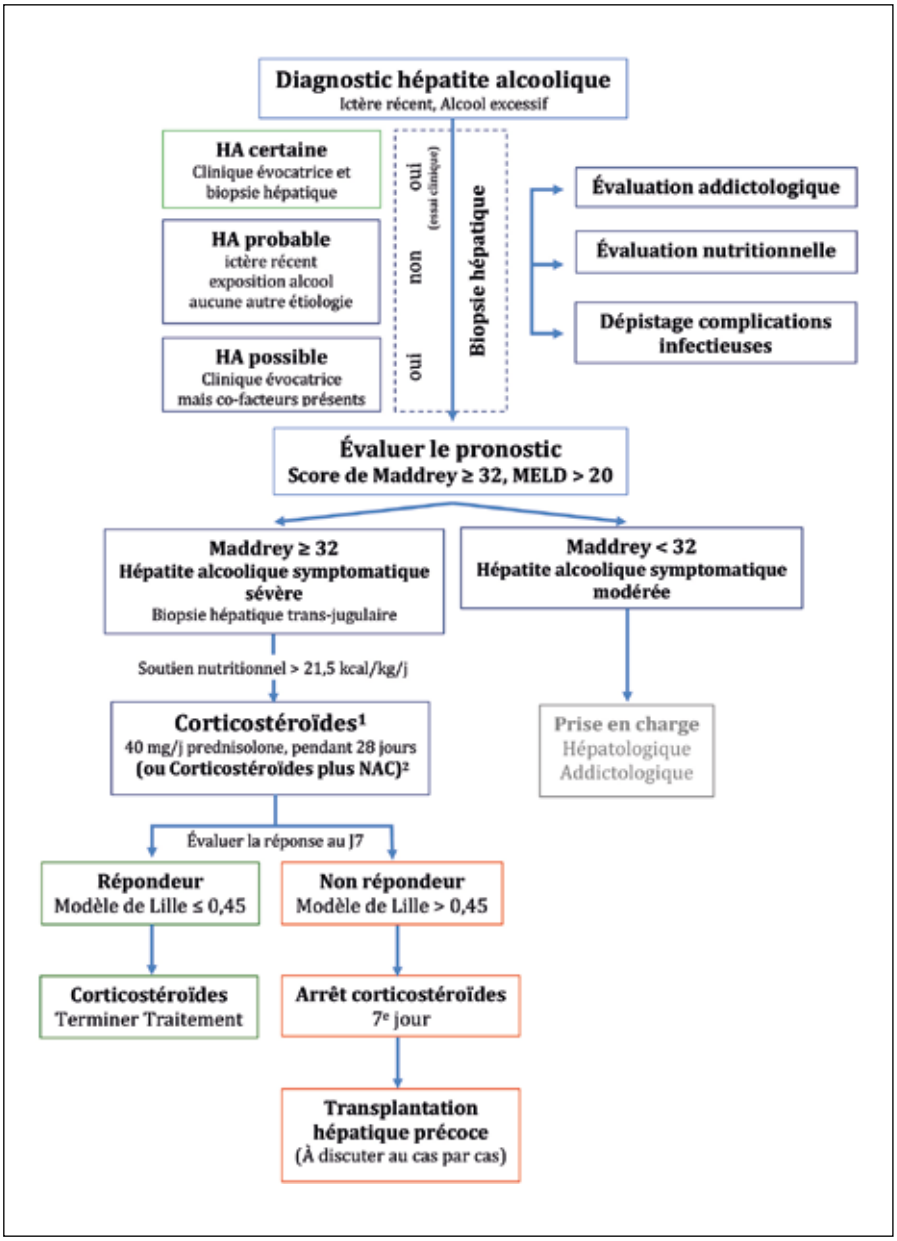
Pour conclure sur le diagnostic, il est désormais recommandé d'éviter les termes « hépatite alcoolique aiguë sévère (HAA) ou non sévère », et d'utiliser les dénominations « hépatite alcoolique symptomatique » en cas d'ictère, en distinguant la forme sévère de la forme modérée, au lieu de forme non-sévère.

Biopsie hépatique et arguments histologiques

La place de la confirmation histologique a été précisée par un groupe d'experts sur l'hépatite alcoolique rassemblé par le NIAAA, dans 3 groupes de patients (figure 2) (25).

- Le groupe avec une *hépatite alcoolique confirmée* par une biopsie hépatique, correspondant aux patients inclus dans les essais cliniques, en général les formes sévères semblables à celles rencontrées en soins courants.
- Le groupe avec une *hépatite alcoolique probable* présentant les signes cliniques habituels sans autres causes évidentes (Ac anti

Figure 2 : Algorithme de prise en charge de l'Hépatite Alcoolique (HA)



[1]recommandation grade A1; [2]recommandation grade B2 (Guidelines EASL 2018 [1], et AASLD 2019 [27])

nucléaire < 1/150, Ac anti muscle lisse < 1/80, pas de contexte métabolique, pas de sepsis, ni de choc vasculaire, ni hépatite médicamenteuse ou usage de cocaïne, et sans virus des hépatites), pour laquelle la biopsie hépatique n'est pas utile car le risque de faux positif est < 10 %.

- Enfin le groupe avec une *hépatite alcoolique possible* ou la biopsie est recommandée car comportant de nombreux facteurs confondants (doute sur le mésusage d'alcool, choc vasculaire hémorragique, usage de cocaïne < 7 jours, hépatite médicamenteuse possible), ou avec une présentation biologique atypique avec AST < 50 UI/L, AST/ALT < 1,5, AST > 400 UI/L, ou bilirubine < 51,3 µmol/L.

Pour la forme sévère d'hépatite alcoolique symptomatique la biopsie hépatique est souhaitable (1,27,28), car dans 20 à 30 % des cas, les signes d'hépatite alcoolique ne sont pas trouvés sur la biopsie hépatique de patients avec un score de Maddrey ≥ 32 (29,30). La ponction biopsie hépatique sera réalisée le plus souvent par voie transjugulaire, en raison des anomalies de la coagulation ou de la présence d'ascite. La décision de pratiquer la biopsie hépatique doit aussi tenir compte des disponibilités techniques locales. Sa réalisation, parfois différée, ne doit pas retarder l'instauration du traitement dans les formes sévères. Dans deux études observationnelles, seuls 1/3 des patients avaient réellement une biopsie hépatique transjugulaire (31,32). Les informations apportées par l'histologie sont d'ordre diagnostique, avec la présence d'une ballonisation hépatocytaire, des corps de Mallory et une infiltration de PNN autour d'hépatocytes en voie de nécrose ou d'apoptose (33). L'histologie précise également la présence et l'extension de la fibrose, la plupart du temps au stade de cirrhose. Des informations d'ordres pronostiques sont également apportées par l'étude histologique (34).

Enfin des alternatives non-invasives à la biopsie hépatique ont été étudiées, comme l'AshTest®, le dosage sérique de la laminine (35,36), ou encore l'apport de marqueurs de nécrose cellulaire comme la cytokeratin 18 (37,38), mais ces tests manquent encore de validations indépendantes.

Évaluer le pronostic

La fonction discriminante de Maddrey (DF), appelée score de Maddrey, permet de d'identifier les patients ayant une hépatite alcoolique sévère. Publiée initialement en 1978 (39), et modifiée par Carithers *et al.* en 1989 (40), elle est calculée selon la formule : $[TP_{(sec)patient} - TP_{(sec)témoin}] \times 4,6$ + bilirubine totale (µM)/17. Dans une analyse rétrospective réalisée sur les groupes placebo de trois essais randomisés, le groupe des patients avec une DF supérieure ou égale à 32 avait une survie spontanée à 28 jours significativement plus basse de 67,6 ± 7,1 % *versus* 93,2 ± 3,8 % pour les malades avec une DF inférieure à 32 (p = 0,003) (3). Le score de Maddrey est le plus validé dans les études et le plus utilisé comme critère d'inclusion dans les essais cliniques. Il est simple et facile à utiliser au lit du malade (table 1).

D'autres scores plus récents, issus d'analyses multivariées, ont été investigués. Le score de MELD (Model for End-stage Liver Disease) décrit initialement pour évaluer le pronostic des patients cirrhotiques avec une hypertension portale a été évalué chez des patients avec une hépatite alcoolique (41-44). Dans ces études, le MELD était associé à la mortalité des patients évaluée à J30 ou à J90, avec des aires sous la courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic*) comprises entre 0,76 à 0,97. Cependant, les *cut-offs décrits* étaient variables entre 18 à 25 pour définir la forme sévère d'hépatite alcoolique, et sans différence statistique avec la DF de Maddrey. Pour estimer la survie à J30, le *cut-off* serait entre 18 à 22 avec des sensibilités et spécificités entre 75 %-85 % et 75 %-84 % (41-44).

Le *Glasgow Alcoholic Hepatitis Score* (GAHS) comporte cinq variables indépendamment associées à la mortalité (âge, globules blancs, temps de prothrombine, bilirubine), auxquelles des points croissants (1 à 3 points) sont alloués selon la gravité. Avec GAHS ≥ 9, la survie était significativement inférieure à J28 et J84 par rapport au groupe ayant un GAHS < 9, avec une sensibilité à 54 %, spécificité à 89 % et *accuracy* à 81 % (45). La même équipe a ensuite testé l'impact d'un traitement par corticostéroïdes selon le GAHS. Les patients avec un GAHS ≥ 9 avaient une meilleure survie lorsqu'ils étaient traités par corticostéroïdes par rapport à ceux traités par placebo, alors que les corticostéroïdes n'amélioraient pas la survie chez les patients avec un GAHS < 9 par rapport au placebo (46).

Le score ABIC [(âge*0,1) + (bilirubine*0,08) + (INR*0,8) + (Créatinine*0,3)] définissait trois sous-groupes de patients avec une HA de pronostic différents (47) : avec un score < 6,71 la survie était de 100 % à J90, alors qu'avec un score > 9 la survie n'était que de 25 % (sensibilité 70 %, spécificité 33 %, AUROC 0,82). Le groupe intermédiaire, avec un score compris entre 6,71 à 9, avait une survie à 70 % ($p < 0,0001$). L'aire sous la courbe ROC était significativement supérieure à celle de la DF de Maddrey dans la population de construction du modèle, mais le score ABIC était comparable aux scores MELD et GAHS dans la population de validation. De plus, dans une série indépendante, les patients, avec le meilleur pronostic avec un score ABIC < 6,71, avaient finalement une mortalité de 17,8 % à 84 jours (48).

Récemment le concept *d'Acute-on-Chronic Liver Failure* (ACLF) a été développé dans l'étude CANONIC par le consortium européen EASL-CLIF (*Chronic LIver Failure*) pour mieux définir le pronostic des maladies chroniques du foie (49,50). Une première étude décrit l'incidence d'une ACLF chez 165 patients avec une hépatite alcoolique sévère dont 85 % étaient traités par corticostéroïdes (51). Au diagnostic de l'HAA, 47,9 % des patients avaient une ACLF, avec un impact sur la survie (15,7 % étaient ACLF 1, mortalité 30,8 % à J28 ; 14,5 % étaient ACLF 2, mortalité 58,3 % à J28 ; et 17,6 % étaient ACLF 3, mortalité 72,4 % à J28, p < 0,0001), ainsi qu'une moins bonne réponse aux corticostéroïdes (38,2 *vs.* 76,6 %, p < 0,0001). Cependant la valeur prédictive de la survie à J28 des patients avec une HAA était comparable entre la fonction dérivée de l'ACLF (**https://www.clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx**) et le score de Maddrey avec un C index respectif de 0,68 (IC95 % : 0,59-0,76) et 0,64 (IC95 % : 0,56-0,73). Parmi les patients sans ACLF au diagnostic, 33 % développaient une ACLF au cours du suivi de 168 jours. Au total 65,5 % des patients ayant une HAA ont ou développeront une ACLF. Le seul facteur prédictif indépendant en analyse multivariée de développer une

Tableau 1 : Performances des scores pronostiques de l'hépatite alcoolique

	Prédiction survie	Cut off	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUROC
Maddrey [39,40,43]	J28	≥ 32	83 %	60 %	29 %	88 %	0,81
MELD [42]	J30	≥ 18	85 %	84 %	47 %	97 %	0,89
MELD [43]	J30	≥ 22	75 %	75 %	-	-	0,83
GAHS [45]	J28	≥ 9	54 %	89 %	61 %	86 %	0,81*
ABIC [47]	J90	≥ 9	70 %	33 %	-	-	0,82

Accuracy ;* ***Maddrey :* *($TP_{patient\ (sec)}$ -$TP_{témoins}$) + Bilirubine/17 ;* ***MELD :*** *Model for End Stage of Liver Disease ;* ***ABIC :*** *Age Bilirubin INR Creatinin ;* ***GASH :*** *Glasgow Alcoholic Hepatitis Score*

ACLF de novo était l'infection au cours du suivi. Le développement d'une ACLF chez les patients avec une HAA est donc fréquent, mais la place de la fonction dérivée reste à déterminer.

Au total, parmi tous les scores pronostiques définissant l'hépatite alcoolique sévère, la DF de Maddrey et le GASH sont validés pour le pronostic et l'indication du traitement, alors que le MELD et ABIC sont pronostiques sans avoir réellement démontré l'intérêt thérapeutique. GASH et ABIC restent peu validés par des études indépendantes. Les recommandations des sociétés européenne EASL 2018 (1) et américaine AASLD 2019 (27) ont indiqué l'usage du score de Maddrey ≥ 32 ou du MELD > 20 en première intention, en cas de présomption d'hépatite alcoolique pour estimer le pronostic sévère. *A contrario*, en cas de score de Maddrey < 32 le traitement n'est que symptomatique, tout en soulignant qu'il faille abandonner le terme de « non sévère » pour une désignation plus précise d'*hépatite alcoolique symptomatique modérée* comportant une mortalité de presque 10 % à 6 mois et de 20 % à un an (27).

Les traitements

Le traitement des patients souffrant d'une hépatite alcoolique symptomatique sévère nécessite une admission dans un service à orientation hépatologique pour confirmer le diagnostic et sa sévérité, entreprendre le traitement médicamenteux, mettre en place le soutien nutritionnel et addictologique dans le but de limiter la morbi-mortalité à court terme. Les patients les plus graves nécessitent des mesures réanimatoires sans délai. À long terme la stratégie de prise en charge passe par un suivi hépatologique mais aussi addictologique en vue d'obtenir une abstinence soutenue et prolongée.

La prise en charge addictologique

La prise en charge addictologique est communément admise comme étant essentielle dans l'hépatite alcoolique (1), cependant peu d'études se sont intéressées à l'évaluer tant elle est implicitement recommandée alors que dans les faits, compte tenu du pronostic vital dans la forme sévère, la part somatique éclipse souvent la part addictologique dans les premières semaines de la prise en charge médicale. Ainsi, les traitements addictologiques de référence (acamprosate et naltrexone) n'ont pas bénéficié d'évaluation dans l'hépatite alcoolique symptomatique sévère, même si le baclofène a été testé dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée *versus* placebo chez 84 patients cirrhotiques, dont 66 % étaient au stade C du score de Child-Pugh avec des niveaux maximum de bilirubine à 56 µmol/l et un INR à 2,7 (52). Le groupe traité par baclofène pendant 12 semaines avait 71 % de patients abstinents *versus* 29 % dans le groupe placebo (OR = 6,3 [IC95 % : 2,4–16,1], p = 0,0001), avec une bonne tolérance. Il n'y a pas à ce jour de données chez des patients cirrhotiques Child-Pugh C avec une hépatite alcoolique symptomatique sévère.

La prise en charge nutritionnelle

La supplémentation nutritionnelle est un point essentiel de la stratégie globale de prise charge de l'hépatite alcoolique symptomatique sévère. L'apport calorique de l'alcool et les volumes ingérés, sont anorexigènes induisant fréquemment une dénutrition. De plus l'alimentation per os est souvent altérée avec un taux de survie plus faible pour les patients consommant moins de 21,5 kcal/kg/jour (53). Les corrections nutritionnelles nécessaires doivent atteindre 1,2 à 1,5 g de protéines/kg/j et 35-40 kcal/kg/j (54). La voie orale doit être privilégiée, mais l'utilisation d'une nutrition entérale par sonde naso jéjunale est possible, mais souvent mal tolérée. La nutrition entérale pourrait participer à une diminution de l'endotoxémie (55).

En dépit du rationnel concernant le support nutritionnel chez les patients ayant une HA symptomatique sévère, son impact sur la survie n'est pas bien démontré. L'étude de Cabre *et al.* n'avait pas montré de différence de survie à J28 avec la nutrition entérale *versus* les corticostéroïdes, mais la nutrition entérale réduisait la mortalité à long terme, le croisement des courbes de survie appelant à une interprétation prudente (55). Une étude plus récente montre que la combinaison d'une nutrition entérale intensive par sonde naso-gastrique avec des corticostéroïdes n'était pas plus efficace que celle des corticostéroïdes seuls (56). Dans une analyse de sous-groupe, les patients avec une HA symptomatique sévère ayant reçu moins de 21,5 kcal/kg/j avaient une mortalité et une fréquence d'infection plus importantes à 1 mois et à 6 mois (56).

Bien qu'il n'y ait pas de bénéfice de survie démontré, la mise en place d'un soutien nutritionnel pour les patients ayant une hépatite alcoolique symptomatique sévère est recommandée (1,27).

Les traitements médicamenteux

Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes ont été testés dans 15 essais cliniques et 9 méta-analyses (57-65). Dans 2 méta-analyses,

les auteurs concluaient à une inefficacité des corticostéroïdes (60,62), mais dans l'une, l'analyse de sensibilité dans le sous-groupe de patients avec un score de Maddrey ≥ 32, la survie était améliorée par rapport à celle du groupe placebo (62). Dans 2 méta-analyses à données individuelles (61,63), la survie à court terme à J28 était améliorée par les corticostéroïdes *versus* le placebo (79,9 ± 2,8 *vs.* 65,7 ± 3,4 %, p = 0,005). Les données de survie à moyen terme sont moins nombreuses et montraient dans une analyse poolée de 2 essais une meilleure survie dans le groupe corticostéroïdes à 2 mois (75 ± 5 *vs.* 56 ± 6 %, p = 0,01) et à 6 mois (67 ± 5 *vs.* 43 ± 6 %, p < 0,01) (61). Récemment dans le plus grand essai randomisé en double aveugle ayant inclus 1 106 patients (étude STOPAH), la survie à J28 était améliorée par les corticostéroïdes [HR = 0,72 (IC95 % : 0,52-1,01) ; p = 0,06], la différence devenant significative qu'après ajustement sur les facteurs pronostiques indépendants [HR = 0,61 (IC95 % : 0.41-0,91) ; p = 0,02] (66). Par contre, il n'y avait aucun bénéfice de survie à 3 mois, ni à 1 an (66). Cette étude a été incorporée dans une nouvelle méta analyse à données individuelles, incluant 11 études et 2 111 patients (65). Les résultats indiquent une meilleure survie à J28 avec les corticostéroïdes [HR = 0,64 (IC95 % : 0.48-0,86) ; p = 0,003], avec un gain de survie de 7,8 % avec les corticostéroïdes (IC95 % : 2,6 – 12,6 %), NNT = 13). À 6 mois, il n'y avait pas de bénéfice de survie (65). Enfin dans une étude rétrospective multicentrique non randomisée portant sur 3 380 patients avec HA symptomatique sévère (diagnostic clinique ou histologie), les corticostéroïdes réduisaient la mortalité à J30 de 41 % (HR 0,59, IC95 % : 0,47-0,74, p < 0,001) après analyse incluant de multiples ajustements, mais pas à J90 ni à J180 (67). En tenant compte de l'intervalle de confiance, un gain de survie maximum lié aux corticostéroïdes de 21 à 30 % était observé pour un score de MELD entre 25 et 39. Il n'y avait aucun gain de survie pour un score de MELD en dessous de 21 et au-dessus de 51 (67). Ainsi l'ensemble des données sont en faveur d'un gain de survie à J28, mais pas d'effet à moyen et long terme. Les corticostéroïdes sont donc recommandés en traitement de première ligne avec un grade A1 selon les guidelines européennes EASL 2018 et américaines AASLD 2019 (1,27), à la dose de 40 mg/j de prednisolone ou 32 mg/j de methylprednisolone pendant 28 jours, suivi d'un arrêt soit progressif, soit sans décroissance.

Corticostéroïdes plus N*-acétylcystéine (bi-thérapie)*

L'utilisation d'un traitement antioxydant serait justifiée par la présence du stress oxydatif dans l'hépatite alcoolique. La *N*-acétylcystéine (NAC), par sa capacité à restaurer le niveau de glutathion cellulaire et son action anti-oxydante, a été testée dans le traitement de l'hépatite alcoolique symptomatique sévère, seule ou en combinaison. En monothérapie, un essai randomisé a été arrêté à l'analyse intermédiaire car l'utilisation d'un cocktail d'antioxydants (comportant la *N*-acétylcystéine) donné pendant 28 jours à la fois par voie orale et en perfusion était significativement inférieure à la prednisolone à 30 mg/j pour la survie à un mois (68). Dans une autre étude, la *N*-acétylcystéine en perfusion pendant 14 jours plus une nutrition orale et entérale était comparée à la nutrition orale et entérale seule. Il n'y avait aucune différence de survie à 6 mois (69). Ces 2 essais suggèrent que la stratégie anti-oxydante seule sans corticostéroïdes n'est pas efficace pour traiter l'hépatite alcoolique sévère. Combiner une stratégie anti-oxydante avec une stratégie anti-inflammatoire aurait l'avantage d'agir à la fois sur les deux phénomènes physiopathologiques, le stress oxydatif et l'excès de TNF-α. Dans un essai randomisé, la perfusion de *N*-acétylcystéine pendant une semaine avec un cocktail anti-oxydant par voie orale pendant six mois plus corticostéroïdes n'améliorait pas la survie par rapport au groupe placebo plus corticostéroïdes (70), mais cette étude comportait des biais et un manque important de puissance (71). Dans une autre étude multi-centrique française, 174 patients ayant une hépatite alcoolique sévère ont été randomisés entre une combinaison de *N*-acétylcystéine perfusée pendant 5 jours plus 40 mg de prednisolone par voie orale pendant un mois *versus* une perfusion de cinq jours de glucosé 5 % plus prednisolone pendant un mois (72). Dans le groupe des patients traités par la combinaison thérapeutique, la mortalité était significativement moins importante à 1 mois (8 % *versus* 24 %) (HR = 0,58 [IC95 % : 0,14-0,76], p = 0,006), à 2 mois (15,3 % *vs.* 32,6 %, p = 0,007, analyse post hoc), mais pas à six mois (22,4 *vs.* 33,7 %) [HR=0,62 IC95 % : 0,37-1,06], p = 0,07) qui était l'objectif principal. Le nombre de décès par syndrome hépatorénal était significativement plus faible dans le groupe *N*-acétylcystéine + corticostéroïdes *versus* dans le groupe corticostéroïdes seuls (9 % *versus* 22 %) [OR = 2,79, (IC95 % : 1,08–7,42), p = 0,02]. Ces résultats étaient en faveur d'un gain de survie précoce avec cette nouvelle stratégie thérapeutique « Corticostéroïdes-NAC », qui a reçu une recommandation européenne EASL 2018 comme traitement de première ligne possible dans l'hépatite alcoolique sévère avec un grade B2 (1), ainsi que par l'AASLD 2019 (27). La NAC associée aux corticostéroïdes est perfusée les 5 premiers jours à la dose de 150 mg/kg dans 250 ml de glucosé 5 % en 30 à 45 minutes, puis 50 mg/kg dans 500 ml de G5 % en 4 heures, puis 100 mg/kg en 16 heures, la troisième dose étant renouvelée du J2 au J5, puis les corticostéroïdes poursuivis seuls jusqu'à J28 (72).

Autres traitements non démontrés

Parmi les autres traitements, la pentoxifylline est un inhibiteur de la phosphodiestérase et de la synthèse du TNF-α. Son utilisation dans l'hépatite alcoolique aiguë sévère résultait de l'amélioration de la survie intra hospitalière dans un essai randomisé en double aveugle, avec moins de syndrome hépatorénal (73). Cependant les 6 essais suivants n'ont pas permis de démontrer une supériorité de la pentoxifylline dans l'hépatite alcoolique sévère, que ce soit seule ou associée aux corticostéroïdes *versus* placebo ou *versus* corticostéroïdes (74-79). Trois méta-analyses ont testé la pentoxifylline. Le groupe Cochrane avait rapporté pour 5 études, une amélioration de la survie et moins de syndrome hépatorénal, mais en analyse avec ajustements (*trial sequencing testing*), il n'y avait plus de différence (80). Dans la deuxième méta-analyse, la pentoxifylline a été jugée efficace dans une méta-analyse en réseau, mais pas en méta-analyse classique (64). Enfin dans la troisième méta-analyse avec données individuelles, aucun bénéfice de survie n'a été démontré pour la pentoxifylline quel que soit son

mode d'utilisation, seule ou associée aux corticostéroïdes (65). Avec l'ensemble de ces données, la pentoxifylline n'est plus recommandée selon les guidelines de l'EASL 2018 (1) et de l'AASLD 2019 (27).

Une approche thérapeutique séduisante a essayé de répondre aux mécanismes physiopathologiques liés aux bactériémies. L'association d'une antibiothérapie aux corticostéroïdes diminuait significativement l'incidence des infections, mais n'a pas eu de bénéfice de survie à 2 mois *versus* les corticostéroïdes seuls dans un essai randomisé en double aveugle (81).

Du fait de la constatation de taux élevés de TNF-α dans les modèles animaux et chez les patients avec une HAA sévère, des stratégies de traitement anti-TNF-α ont fait l'objet d'essais cliniques. Malheureusement l'essai testant un anti TFN-α (infliximab) plus corticostéroïdes *versus* corticostéroïdes seuls avait été arrêté précocement devant un surcroit d'infections sévères dans le groupe avec l'anti-TNF-α (82). Par ailleurs l'association d'un anti récepteur soluble du TNF-α (etanercept) en sous cutané *versus* placebo avait montré une surmortalité dans le groupe anti-TNF-α avec un surcroît également significatif d'infections sévères (83). Ainsi les anti-TNF-α seuls ou associés aux corticostéroïdes ne sont pas indiqués dans l'HA symptomatique sévère (65).

Une autre stratégie cible la régénération hépatique qui paraît défaillante dans l'HA symptomatique sévère (84). Dans une étude pilote randomisée, l'injection de facteurs de croissance des granulocytes (G-CSF) induisait significativement une augmentation de cellule souches (CD34+) sanguine et de l'*Hepatocyte Grow Factor* (HGF) sanguine et intra hépatique (85). Un essai randomisé ouvert indien portant sur 46 patients avec une hépatite alcoolique symptomatique sévère, a comparé la combinaison G-CSF plus pentoxifylline *versus* pentoxifylline seule, montrant une augmentation des CD34+ (p = 0,019) et une meilleure survie à J90 dans le groupe avec le G-CSF en sous-cutané pendant 5 jours (78,3 % *vs*. 30,4 %, p = 0,001) (86). Un autre essai avec 57 patients avec une HA symptomatique sévère, provenant du même groupe a montré les mêmes résultats du G-CSF plus pentoxifylline *versus* la pentoxifylline (87). L'efficacité de la pentoxifylline dans l'HA symptomatique sévère est aujourd'hui remise en question, de sorte que lorsque la comparaison a été faite dans une autre étude randomisée avec l'association G-CSF plus transplantation autologue intra artérielle hépatique de cellules souches plus corticostéroïdes *versus* corticostéroïdes seuls, l'effet du G-CSF n'a pas été démontré, sans gain de survie à 3 mois, pas de différence sur la fonction hépatique et pas de modification des cellules souches intra hépatique sur la biopsie hépatique à 3 mois (88). Ainsi l'utilisation du G-CSF dans l'HA symptomatique sévère n'est pas indiqué en soins courants (1,27).

Des données préliminaires sur la transplantation de microbiote intestinal rapportent une meilleure survie à J28 des patients avec une hépatite alcoolique symptomatique sévère non éligibles aux corticostéroïdes *versus* un groupe de patients historiques avec une HA symptomatique sévère, mais l'essai était non randomisé, avec une mortalité du groupe témoins inhabituelle (89). Le concept de la transplantation de microbiote intestinal dans l'HA symptomatique sévère reste à démontrer.

Épurations extra hépatiques

La dialyse extra corporelle sur colonne d'albumine (Système MARS : *Molecular Adsorbent Recirculating System*) avait donné des résultats préliminaires encourageants dans de petites séries de patients avec une hépatite alcoolique symptomatique sévère, induisant une diminution de l'hypertension portale chez 9 patients traités (90), une amélioration biologique (baisse de la bilirubine et de la créatinine sérique) et une diminution de l'encéphalopathie hépatique sur 8 autres patients (91). Cependant, dans une série de 19 patients avec une HA symptomatique sévère traités par le système MARS *versus* 19 patients témoins appariés et traités par corticostéroïdes, il n'y avait pas de différence de survie à 1 et à 2 mois (92). Dans l'étude internationale RELIEF, 189 patients avec une ACLF ont été randomisés pour recevoir un traitement par le système MARS *versus* un traitement standard. Plus de 81 % des patients avaient une consommation d'alcool excessive, mais cependant il n'y avait pas de biopsie hépatique. Des patients avaient potentiellement une hépatite alcoolique non diagnostiquée histologiquement. L'essai n'avait pas démontré de différence de survie avec le système MARS dans la globalité, ni dans des sous-groupes de patients avec une encéphalopathie hépatique, un score de MELD > 20 ou avec une hyperbilirubinémie progressive (93). Ces données montrent l'absence probable d'efficacité de la dialyse sur colonne d'albumine avec le système MARS dans le traitement de l'hépatite alcoolique symptomatique sévère.

Un autre système d'épuration hépatique extra corporelle par des cellules C3A dérivant de lignées d'hépatoblastome (ELAD : *Extracorporeal Cellular Therapy*) a été étudié dans une étude randomisée contrôlée internationale (94). Deux cent trois patients avec une HA symptomatique sévère étaient randomisés pour recevoir soit un traitement standard (SOC) plus ELAD pendant 72 à 120 heures (n = 96), soit un traitement standard seul (n = 107). Il n'y avait pas de différence de survie à J28 (76 % *vs*. 80,4 %) et à J90 (59,4 *vs*. 61,7 %) entre les groupes SOC plus ELAD et SOC respectivement. Les effets secondaires graves étaient comparables entre les 2 groupes. Les résultats de mortalité étaient également non significatifs dans les sous-groupes pré spécifiés MELD > 28 (68,9 *vs*. 55,3 %, p = 0,15) ou âge > 46,9 ans (60,4 *vs*. 51 %, p = 0,26). Il y avait une tendance mais non significative à moins de mortalité dans le groupe ELAD pour MELD < 28 (29,4 *vs*. 43,5, p = 0,08) ou âge < 46,9 ans (32,6 *vs*. 44,8 %, p = 0,17). Dans une analyse post hoc, le sous-groupe avec les meilleurs critères MELD < 28 et âge < 46,9 ans avait un bénéfice du traitement par ELAD avec une survie de 100 % *vs*. 75 %, p = 0,006. Il faut noter que les patients étaient traités dans moins de 50 % des cas par corticostéroïdes qui est normalement le SOC. Il n'y a pas eu d'analyse excluant les patients non traités par corticostéroïdes. Globalement l'étude est négative et l'association ELAD plus SOC n'apportant pas de bénéfice évident de survie, ne peut être recommandée dans le traitement des patients avec une HA symptomatique sévère.

La réponse au traitement

Dans une étude rétrospective, la baisse précoce de la bilirubine au septième jour de traitement, définie par une valeur absolue à J7 numériquement inférieure à celle du J0, était associée à une survie de 82,8 ± 3,3 % à six mois *versus* 23 ± 5,8 % en l'absence

de baisse (95). La baisse précoce de la bilirubine au septième jour était dans cette étude un facteur pronostique indépendant de la survie à six mois. Dans une autre étude, les facteurs associés à la survie au sixième mois ont été analysés chez 295 patients avec une HAA sévère (96). Six variables indépendantes, l'âge, l'albuminémie, la bilirubine à J0 et à J7, l'insuffisance rénale, et le taux de prothrombine, étaient incorporées dans un score nommé modèle de Lille (**http://www.lillemodel.com/score.asp**). Avec un *cut-off* à 0,45, le modèle de Lille permettait de prédire la survie au sixième mois avec une sensibilité de 76 % et une spécificité de 85 %. En utilisant la baisse précoce de la bilirubine à J7, ou le modèle de Lille ≤ 0,45, 73,2 % et 62 % des patients respectivement pouvaient être classés comme étant répondeurs au traitement, avec la meilleure survie prévisible. *A contrario,* les patients non répondeurs étaient définis par l'absence de baisse de la bilirubine à J7 ou par un modèle de Lille > 0,45. Chez ces patients, la survie à six mois était plus faible, mais intéressait tout de même 23 ± 5,8 % à 25 ± 3,8 % (96). Seuls les patients avec un modèle de Lille supérieur à 0,56 ne tiraient aucun bénéfice du traitement par corticostéroïdes par rapport aux mêmes patients non traités par corticostéroïdes. Un modèle de Lille supérieur à 0,56, correspondant à la réponse nulle, pourrait représenter le *cut-off* décisionnel pour envisager l'arrêt des corticostéroïdes au septième jour (63). La prédiction pronostique pourrait être plus robuste en combinant 2 méthodes (97). Ainsi la combinaison d'un score statique le MELD, avec un score dynamique le modèle de Lille, améliore la prédiction de la mortalité des patients non répondeurs aux corticostéroïdes, en comparaison avec le MELD ou le modèle de Lille seuls. Par ailleurs cette combinaison était supérieure à toutes les autres (Maddrey-Lille ; Child Pugh-Lille).

Traitements de seconde ligne

En cas de non réponse aux corticostéroïdes, la mortalité spontanée à 6 mois est dramatiquement élevée à 75 % (96). Une étude franco-belge avait réalisé une transplantation hépatique précoce pour 26 patients non répondeurs aux corticostéroïdes avec un score médian de Lille à 0,88 (98). La survie était significativement meilleure avec 77 ± 8 % de patients vivants au 6e mois dans le groupe transplantation hépatique précoce, en comparaison avec seulement 23 ± 8 % dans le groupe témoins historiques appariés et également non répondeurs aux corticostéroïdes (p < 0,001). La différence était maintenue à 2 ans (71 ± 9 *vs*. 23 ± 8 %, p < 0,001), et le taux de rechute d'alcoolisation était de 11,5 % à 2 ans. Du fait de l'impossibilité d'appliquer la règle usuelle de l'abstinence alcoolique de 6 mois pour une transplantation hépatique précoce, les patients avec une HA symptomatique sévère résistante aux corticostéroïdes étaient rigoureusement sélectionnés. Il s'agissait de patients en primo épisode d'HA symptomatique sévère, non répondeurs aux corticostéroïdes évalués par le modèle de Lille > 0,45 à J7, possédant un entourage familial aidant, s'engageant à une abstinence durable, sans co-morbidité sévère, ni de maladie psychiatrique, et ayant donné leur accord. Le processus de décision devait être consensuel entre 4 équipes : 1 infirmière, 1 étudiant et 1 interne en médecine constituaient le premier cercle, le médecin addictologue représentait le deuxième cercle, l'hépatologue senior représentait le troisième cercle, et le médecin anesthésiste et le chirurgien transplanteur représentaient le quatrième cercle. Cette étude a changé l'acceptabilité de la transplantation hépatique précoce pour les patients avec HA symptomatique sévère non répondeurs parmi les membres des équipes de transplantation (99). Néanmoins, le mode de sélection fait l'objet d'étude de validation en cours, l'accès à un nombre de greffon hépatique limité faisant entrer en « compétition » d'autres maladies graves du foie non liées à l'alcool ainsi que les cancers du foie. Depuis cette étude, d'autres séries ont été publiées (100), avec des résultats comparables. Dans la cohorte du consortium américain pour la transplantation hépatique précoce des patients avec une hépatite alcoolique symptomatique sévère résistante aux corticostéroïdes avec une médiane du modèle de Lille à 0,82, la survie était à 94 % à 1 an et 84 % à 3 ans (101). La question de la rechute de la consommation d'alcool post transplantation est cruciale, et a été estimée à 25 % à 1 an et à 34 % à 3 ans si on prend une définition large « quelle que soit la re-consommation », et à 11 % à 1 an et 17 % à 3 ans si on retient une « consommation régulière et soutenue » (102). La non-infériorité de la rechute de la consommation d'alcool à 2 ans après transplantation hépatique précoce pour HA symptomatique sévère (33,8 %) n'a pu être démontrée par rapport aux patients greffés pour cirrhose alcoolique ayant respecté la règle d'abstinence de 6 mois (24,7 %), et la re-consommation excessive était même supérieure dans le groupe transplanté précocement pour hépatite alcoolique symptomatique sévère corticorésistante (22,1 % *vs.* 5,4 %, p < 0,01) (103). Une méta-analyse confirme l'ensemble des résultats de survie à 80 % à 6 mois avec un taux de rechute de consommation d'alcool à 14 % (104). Ces taux de rechutes soulignent et renforcent la nécessité de la prise en charge addictologique conjointe.

Les infections dans l'hépatite alcoolique

Les infections sont fréquentes chez les patients avec une hépatite alcoolique symptomatique sévère. Une étude rapporte 25,6 % d'infections constatées dès l'admission à l'hôpital, avant tout traitement (dont 44,4 % d'infections du liquide d'ascite, 12,7 % de pneumopathies, 31,7 % d'infections urinaires et 11,2 % d'autres sites) (26). Une méta-analyse rapporte 18,7 % d'infections dans un groupe de patients avec hépatite alcoolique symptomatique sévère non traitée (105). L'infection, si elle est contrôlée par antibiotique, ne contre indique pas formellement les corticostéroïdes. La survie à 2 mois était comparable chez les patients infectés et contrôlés par antibiotiques puis traités secondairement par corticostéroïdes par comparaison aux patients non infectés et traités d'emblée par corticostéroïdes (70,9 % *vs*. 71,6 %, p = 0,99) dans une étude (26). Une question rémanente est la crainte du risque d'infection pendant le traitement par corticostéroïdes. Dans l'essai STOPAH les infections survenaient dans 13 % des cas dans le groupe ayant reçu les corticostéroïdes contre 7 % parmi les patients sans corticostéroïdes (p = 0,002) (66). Une méta analyse n'a pas montré de différence d'incidence d'infection bactérienne avec ou sans corticostéroïdes (OR = 0,98, IC95 % : 0,49-1,94) (105). Dans une autre étude, les infections survenaient dans 23,7 % des patients traités par corticostéroïdes (dont 28,1 % d'infections d'ascite, 40,3 % de pneumopathies, 17,5 % d'infec-

tions urinaires, et 14,1 % d'autres sites) (26), mais plus que la responsabilité directe des corticostéroïdes, la réponse au traitement avec un modèle de Lille ≤ 0,45 était un élément clef avec moins d'infection par rapport aux patients non répondeurs (11,1 % *vs*. 42,5 %, p < 0,000001) (26). Enfin des infections fungiques ou des pneumocystoses sont également possibles, de diagnostic difficile et survenant chez des patients avec un MELD élevé (106). Le recours à la TDM thoracique doit être un réflexe chez ces patients graves.

Conclusions

L'hépatite alcoolique symptomatique sévère doit être reconnue par un score de Maddrey ≥ 32, et au mieux confirmée par une histologie hépatique obtenue par voie trans-jugulaire. Les infections bactériennes, très fréquentes dans ce contexte, doivent être dépistées systématiquement avant le traitement. Les corticostéroïdes représentent le traitement de première ligne, associés à un soutien nutritionnel adapté et à une abstinence alcoolique. L'association corticostéroïdes plus *N*-acétylcystéine améliore la survie à court terme par rapport aux corticostéroïdes seuls, constituant une option thérapeutique de première ligne. La réponse au traitement est évaluée au septième jour par la baisse du modèle de Lille < 0,45. Chez les patients non répondeurs aux corticostéroïdes, la transplantation hépatique précoce, chez des patients sélectionnés, améliore la survie significativement.

Bibiliographie

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2018 Apr 5. pii: S0168-8278(18)30214-9.
2. Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. Gastroenterology. 2011 Nov;141(5):1572-85.
3. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers Jr RL, *et al*. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. J Hepatol 2002;36:480–7.
4. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, *et al*. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. Gut 2011;60:255–60.
5. Yan AW, Fouts DE, Brandl J, *et al*. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. Hepatology 2011 ;53:96–105.
6. Ciocan D, Rebours V, Voican CS, *et al*. Characterization of intestinal microbiota in alcoholic patients with and without alcoholic hepatitis or chronic alcoholic pancreatitis. Sci Rep 2018 Mar 19;8(1):4822. doi: 10.1038/s41598-018-23146-3.
7. Grewal RK, Mahmood A. Ethanol induced changes in glycosylation of mucins in rat intestine. Ann Gastroenterol 2009 ;22:178–183.
8. Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, *et al*. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. J Nutr 2011 ;141:769–776.
9. Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L, *et al*. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. Gut 2016 May;65(5):830-9.
10. Albano E, Clot P, Morimoto M, *et al*. Role of cytochromeP4502E1-dependent formation of hydroxyethyl free radical in the development of liver damage in rats intragastrically fed with ethanol. Hepatology 1996;23:155–63.
11. Hirano T, Kaplowitz N, Tsukamoto H, *et al*. Hepatic mitochondrial glutathione depletion and progression of experimental alcoholic liver disease in rats. Hepatology 1992 ;16:1423–7.
12. Oh SI, Kim CI, Chun HJ, *et al*. Chronic ethanol consumption affects glutathione status in rat liver. J Nutr 1998 ;128:758–63.
13. Colell A, Garcia-Ruiz C, Miranda M, *et al*. Selective glutathione depletion of mitochondria by ethanol sensitizes hepatocytes to tumor necrosis factor. Gastroenterology 1998;115:1541–51.
14. Adachi Y, Bradford BU, Gao W, *et al*. Inactivation of Kupffer cells prevents early alcohol-induced liver injury. Hepatology 1994;20:453–60.
15. Mathurin P, Deng QG, Keshavarzian A, *et al*. Exacerbation of alcoholic liver injury by enteral endotoxin in rats. Hepatology 2000;32:1008–17.
16. Lands WE. Cellular signals in alcohol-induced liver injury: a review. Alcohol Clin Exp Res 1995;19:928–38.
17. Pritchard MT, McMullen MR, Stavitsky AB, *et al*. Differential contributions of C3, C5, and decay-accelerating factor to ethanol-induced fatty liver in mice. Gastroenterology 2007;132:1117–26.
18. Yin M, Wheeler MD, Kono H, *et al*. Essential role of tumor necrosis factor in alcohol-induced liver injury in mice. Gastroenterology 1999;117:942–52.
19. Miller AM, Horiguchi N, Jeong WI, *et al*. Molecular mechanisms of alcoholic liver disease: innate immunity and cytokines. Alcohol Clin Exp Res 2011;35:787–93.
20. Hrubec Z, Omenn GS. Evidence of genetic predisposition to alcoholic cirrhosis and psychosis: twin concordances for alcoholism and its biological end points by zygosity among male veterans. Alcohol Clin Exp Res 1981;5:207–15.
21. Nguyen-Khac E, Houchi H, Dupas JL, *et al*. The -308 TNF gene polymorphism in severe acute alcoholic hepatitis: identification of a new susceptibility marker. Alcohol Clin Exp Res 2008;32:822–8.
22. Reed T, Page WF, Viken RJ. Genetic disposition to organ-specific endpoints of alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 1996;20:1528–33.
23. Tian C, Stokowski RP, Kershenobich D, *et al*. Variant in PNPLA3 is associated with alcoholic liver disease. Nat Genet 2010;42:21–3.
24. Nguyen-Khac E, Houchi H, Dreher ML, *et al*. Is PNPLA3 polymorphism involved in severe acute alcoholic hepatitis ? Hepatology 2011;54(Suppl. 4):1308.
25. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, *et al*. Standard definitions and common data elements for clinical trials in patients with alcoholic hepatitis: recommendation from the NIAAA alcoholic hepatitis consortia. Gastroenterology 2016;150:785–90.
26. Louvet A, Wartel F, Castel H, *et al*. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. Gastroenterology 2009;137:541-8.
27. Crabb DW, Szabo G, Mellinger JL, *et al*. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2020;71(1):306-333.
28. Hamid R, Forrest EH. Is histology required for the diagnosis of alcoholic hepatitis: a review of published randomized controlled trials. Gut 2011;60:A233.
29. Mathurin P, Poynard T, Ramon MJ, *et al*. Intérêt de la biopsie hépatique : pour la sélection des sujets suspects d'hépatite alcoolique sévère. Gastroenterol Clin Biol 1992;16(Suppl. 2bis):A231.
30. Kryger P, Schlichting P, Dietrichson O, *et al*. The accuracy of the clinical diagnosis in acute hepatitis and alcoholic liver disease. Clinical versus morphological diagnosis. Scand J Gastroenterol 1983;18:691–696.
31. Nguyen-Khac E, Cadranel JF, Goichot B, *et al*. Severe acute alcoholic hepatitis in France (AAH) in 2008: a nationwide survey results (AFEF, ANGH, SNFMI). J Hepatol 2010;52(Suppl. 1):S445.
32. Ahn J, Morgan TR, Cohen SM. Evaluation and management of alcoholic hepatitis: a survey of current practices [abstract]. Hepatology 2009;50(Suppl.):651.
33. Hall PD. Pathological spectrum of alcoholic liver disease. Alcohol Alcohol Suppl 1994;2:303–13.

34. Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, *et al*. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. Gastroenterology 2014;146:1231–9.

35. Thabut D, Naveau S, Charlotte F, *et al.* The diagnostic value of biomarkers (AshTest) for the prediction of alcoholic steato-hepatitis in patients with chronic alcoholic liver disease. J Hepatol 2006;44:1175–85.

36. Castera L, Hartmann DJ, Chapel F, *et al.* Serum laminin and type IV collagen are accurate markers of histolo- gically severe alcoholic hepatitis in patients with cirrhosis. J Hepatol 2000;32:412–8.

37. Nguyen-Khac E, Hautefeuille V, Godin C, *et al*. Cytokeratin 18 in severe Acute Alcoholoic Hepatitis. J Hepatol 2012;56(Supple 2): S536.

38. Bissonnette J, Altamirano J, Devue C, *et al*. A prospective study of the utility of plasma biomarkers to diagnose alcoholic hepatitis. Hepatology. 2017;66(2):555-63.

39. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, *et al.* Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. Gastroenterology 1978;75:193–9.

40. Carithers Jr RL, Herlong HF, Diehl AM, *et al*. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. Ann Intern Med 1989;110:685–90.

41. Sheth M, Riggs M, Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. BMC Gastroenterol 2002;2:2.

42. Soultati AS, Dourakis SP, Alexopoulou A, *et al*. Predicting utility of a model for end stage liver disease in alcoholic liver disease. World J Gastroenterol 2006;12:4020–5.

43. Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, *et al.* MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. J Hepatol. 2005 May;42(5):700-6. doi: 10.1016/j.jhep.2004.12.022.

44. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, *et al*. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. Hepatology. 2005 Feb;41(2):353-8. doi: 10.1002/hep.20503.PMID: 15660383

45. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, *et al*. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. Gut 2005;54:1174–9.

46. Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, *et al.* The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. Gut 2007;56:1743–6.

47. Dominguez M, Rincón D, Abraldes JG, *et al*. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. Am J Gastroenterol 2008;103:2747–3756.

48. Forrest EH, Fisher NC, Singhal S, *et al.* Comparison of the Glasgow alcoholic hepatitis score and the ABIC score for the assessment of alcoholic hepatitis. Am J Gastroenterol 2010;105:701–2.

49. Moreau R, Jalan R, Gines P, *et al*. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. Gastroenterology. 2013 Jun;144(7):1426-37, 1437.e1-9. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.042. Epub 2013 Mar 6.

50. Arroyo V, Moreau R. Diagnosis and prognosis of acute on chronic liver failure (ACLF) in cirrhosis. J Hepatol. 2017 Feb;66(2):451-453.

51. Sersté T, Cornillie A, Njimi H, *et al*. The prognostic value of acute-on-chronic liver failure during the course of severe alcoholic hepatitis. J Hepatol. 2018 Mar 8. pii: S0168-8278(18)30144-2. doi: 10.1016/j.jhep.2018.02.022. [Epub ahead of print]

52. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, *et al*. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. Lancet 2007;370:1915–22.

53. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, *et al*. Protein energy malnutrition in severe alcoholic hepatitis: diagnosis and response to treatment. The VA Cooperative Study Group. J Parenter Enteral Nutr 1995; 19:258 – 265.

54. Plauth M, Cabre E, Riggio O, *et al*. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. Clin Nutr 2006;25:285–294.

55. Cabre E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J, *et al.* Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. Hepatology 2000; 32:36 – 42.

56. Moreno C, Deltenre P, Senterre C, *et al.* Intensive enteral nutrition is ineffective for patients with severe alcoholic hepatitis treated with corticosteroids. Gastroenterology 2016; 150:903-10.

57. Reynolds TB, Benhamou JP, Blake J, *et al.* Treatment of acute alcoholic hepatitis. Gastroenterol Int 1989;2:208-16.

58. Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A metaanalysis of the randomized trials. Ann Intern Med 1990;113:299-307.

59. Daures JP, Peray P, Bories P, *et al*. [Corticoid therapy in the treatment of acute alcoholic hepatitis. Results of a meta-analysis]. Gastroenterol Clin Biol 1991;15:223-8.

60. Christensen E, Gluud C. Glucocorticoids are ineffective in alcoholic hepatitis: a meta-analysis adjusting for confounding variables. Gut 1995;37:113-8.

61. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL Jr, *et al*. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. J Hepatol. 2002 Apr;36(4):480-7.

62. Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, *et al*. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis. a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:1167-78.

63. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, *et al*. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. Gut 2011;60:255-60.

64. Singh S, Murad MH, Chandar AK, *et al*. Comparative Effectiveness of Pharmacological Interventions for Severe Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Gastroenterology 2015;149:958-70 e12.

65. Louvet A, Thursz MR, Kim DJ, *et al*. Corticosteroids Reduce Risk of Death Within 28 Days for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis, Compared With Pentoxifylline or Placebo-a Meta-analysis of Individual Data. Gastroenterology 2018 May 5. pii: S0016-5085(18)34495-0. doi: 10.1053/j.gastro.2018.05.011.

66. Thursz MR, Richardson P, Allison M, *et al.* Prednisolone or pentoxifylline for && alcoholic hepatitis. New Engl J Med 2015; 372:1619 – 28.

67. Arab JP, Díaz LA, Baeza N, *et al*. Identification of optimal therapeutic window for steroid use in severe alcohol-associated hepatitis: A worldwide study. J Hepatol. 2021 Nov;75(5):1026-1033. doi: 10.1016/j.jhep.2021.06.019. Epub 2021 Jun 21.PMID: 34166722

68. Phillips M, Curtis H, Portmann B, *et al*. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis – a randomised clinical trial. J Hepatol 2006;44:784–90.

69. Moreno C, Langlet P, Hittelet A, *et al*. Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: a randomized multicenter controlled trial. J Hepatol 2010;53:1117–22.

70. Stewart S, Prince M, Bassendine M, *et al*. A randomized trial of antioxidant therapy alone or with corticosteroids in acute alcoholic hepatitis. J Hepatol 2007;47:277–83.

71. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, *et al.* Antioxidants plus corticosteroids in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: the question is still open. J Hepatol. 2008 Jul;49(1):147-8; author reply 148.

72. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, *et al.* Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med 2011;365:1781–9.

73. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, *et al*. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology. 2000 Dec;119(6):1637-48.

74. Lebrec D, Thabut D, Oberti F, *et al*. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. Gastroenterology 2010; 138:1755 – 62.

75. Singal AK, Walia I, Singal A, *et al*. Corticosteroids and pentoxifylline for the treatment of alcoholic hepatitis: current status. World J Hepatol 2011; 3:205 – 10.

76. Sidhu SS, Goyal O, Singla M, *et al.* Pentoxifylline in severe alcoholic hepatitis: a prospective, randomised trial. J Assoc Physicians India 2012;60:20-2.

77. Sidhu SS, Goyal O, Singla P, *et al.* Corticosteroid plus pentoxifylline is not better than corticosteroidalone for improving survival in severe alcoholic hepatitis (COPE trial). Dig Dis Sci 2012;57:1664-71.

78. Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, *et al.* Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. JAMA 2013;310:1033-41.

79. Park SH, Kim DJ, Kim YS, *et al*. Pentoxifylline vs. corticosteroid to treat severe alcoholic hepatitis: a randomised, non-inferiority, open trial. J Hepatol 2014;61:792-8.

80. Whitfield K, Rambaldi A, Wetterslev J, *et al*. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. Cochrane Database Syst Rev 2009; CD007339.

81. Louvet A, Labreuche J, Dao T, *et al.* Combination of amoxicillin/clavulanate and prednisolone in severe alcoholic hepatitis: results of the randomized controlled trial Antibiocor. J Hepatol 2021;75(suppl 2): S201.

82. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, *et al*. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. Hepatology 2004;39:1390–7.

83. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, *et al*. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. Gastroenterology. 2008 Dec;135(6):1953-60.

84. Dubuquoy L, Louvet A, Lassailly G, *et al*. Progenitor cell expansion and impaired hepatocyte regeneration in explanted livers from alcoholic hepatitis. Gut 2015;64:1949–1960.

85. Spahr L, Lambert JF, Rubbia-Brandt L, *et al*. Granulocyte-colony stimulating factor induces proliferation of hepatic progenitors in alcoholic steatohepatitis: a randomized trial. Hepatology. 2008 Jul;48(1):221-9.

86. Singh V, Sharma AK, Narasimhan RL, *et al.* Granulocyte colony-stimulating factor in severe alcoholic hepatitis: a randomized pilot study. Am J Gastroenterol. 2014 Sep;109(9):1417-23.

87. Singh V, Keisham A, Bhalla A, *et al.* Efficacy of Granulocyte Colony-Stimulating Factor and N-Acetylcysteine Therapies in Patients With Severe Alcoholic Hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 Jan 31. pii: S1542-3565(18)30110-1. doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.040. [Epub ahead of print]

88. Spahr L, Chalandon Y, Terraz S, *et al.* Autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients with decompensated alcoholic liver disease: a randomized controlled trial. PLoS One. 2013;8(1):e53719. doi: 10.1371/journal.pone.0053719. Epub 2013 Jan 14.

89. Philips CA, Pande A, Shasthry SM, *et al*. Healthy Donor Fecal Microbiota Transplantation in Steroid-Ineligible Severe Alcoholic Hepatitis: A Pilot Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 Apr;15(4):600-602. doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.029. Epub 2016 Nov 2.

90. Sen S, Mookerjee RP, Cheshire LM, *et al.* Albumin dialysis reduces portal pressure acutely in patients with severe alcoholic hepatitis. J Hepatol. 2005 Jul;43(1):142-8.

91. Jalan R, Sen S, Steiner C, *et al*. Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis. J Hepatol. 2003 Jan;38(1):24-31.

92. Boitard J, Louvet A, Bismuth B, *et al*. Tolerance and efficacy of the mars system in patients with severe alcoholic hepatitis non-responders to steroids: a pilot study. J Hepatol 2008;48 (Supple 2): s355-6.

93. Bañares R, Nevens F, Larsen FS, *et al*. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. Hepatology. 2013 Mar;57(3):1153-62.

94. Thompson J, Jones N, Al-Khafaji A, *et al*. Extracorporeal cellular therapy (ELAD) in severe alcoholic hepatitis: A multinational, prospective, controlled, randomized trial. Liver Transpl. 2018 Mar;24(3):380-393.

95. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, *et al*. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. Hepatology 2003;38:1363–9.

96. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, *et al*. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. Hepatology 2007;45:1348–54.

97. Louvet A, Labreuche J, Artru F, *et al*. Combining Data From Liver Disease Scoring Systems Better Predicts Outcomes of Patients With Alcoholic Hepatitis. Gastroenterology 2015 Aug;149(2):398-406.

98. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, *et al*. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med. 2011 Nov 10;365(19):1790-800.

99. Antonini TM, Guillaud O, Dumortier J, *et al.* Impact of a first study of early transplantation in acute alcoholic hepatitis: Results of a nationwide survey in french liver transplantation programs. Liver Transpl. 2018 Feb 24. doi: 10.1002/lt.25039.

100. Im GY, Kim-Schluger L, Shenoy A, *et al.* Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis in the United States–a single-Center experience. Am J Transplant. 2016;16:841–849.

101. Lee BP, Chen PH, Haugen C, *et al*. Three-year Results of a Pilot Program in Early Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis. Ann Surg. 2017 Jan;265(1):20-29.

102. Lee BP, Mehta N, Platt L, *et al*. Outcomes of Early Liver Transplantation for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis. Gastroenterology. 2018 Apr 12. pii: S0016-5085(18)30442-6. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.009.

103. Louvet A, Labreuche J, Moreno C, *et al*. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis not responding to medical treatment: Results of the french-belgian prospective study QUICKTRANS. Hepatology 2021; 72(Suppl1); A6.

104. Marot A, Dubois M, Trépo E, *et al.* Liver transplantation for alcoholic hepatitis: A systematic review with meta-analysis. PLoS One. 2018 Jan 11;13(1):e0190823.

105. Hmoud BS, Patel K, Bataller R, *et al.* Corticosteroids and occurrence of and mortality from infections in severe alcoholic hepatitis: a meta- analysis of randomized trials. Liver Int 2016;36:721–728.

106. Gustot T, Maillart E, Bocci M, *et al*. Invasive aspergillosis in patients with severe alcoholic hepatitis. J Hepatol 2014;60:267–274.

5

Les cinq points forts

- Tout patient avec un ictère récent et une consommation chronique excessive d'alcool doit être évalué par le score de Maddrey, à la recherche d'une hépatite alcoolique symptomatique sévère
- Les corticostéroïdes représentent le traitement de première ligne, associés à un soutien nutritionnel adapté et à une prise en charge addictologique
- La combinaison corticostéroïdes et *N*-acétylcystéine améliore la survie à court terme par rapport aux corticostéroïdes seuls et peut constituer une option thérapeutique de première ligne
- La réponse au traitement par corticoïdes est évaluée au 7e jour de traitement. Si le score de Lille est ≤ 0,45, le patient est répondeur. Chez les patients non répondeurs (score de Lille > 0,45), le pronostic est sévère avec une survie de 23 % à 6 mois
- Pour des patients non répondeurs aux corticostéroïdes et sélectionnés, la transplantation hépatique précoce améliore significativement la survie.

Radiologie interventionnelle dans le carcinome hépatocellulaire

Agnès RODE

Imagerie diagnostique et interventionnelle - Hospices Civils de Lyon - Hôpital de la Croix Rousse - 103 Gd Rue de la Croix-Rousse - 69004 LYON

agnes.rode@chu-lyon.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les traitements à visée curative de radiologie interventionnelle, leurs indications, contre-indications et complications
- Connaître les traitements palliatifs de radiologie interventionnelle, leurs indications, contre-indications et complication
- Savoir évaluer l'efficacité des traitements de radiologie interventionnelle

LIEN D'INTÉRÊTS

Pas de lien d'interêt à déclarer

MOTS-CLÉS

Carcinome hépatocellulaire, Radiofréquence, Chimioembolisation, Electroporation, Radioembolisation

ABRÉVIATIONS

CHC : carcinome hépatocellulaire
RF : radiofréquence
MO : micro-onde
RLR : récidive loco régionale
CE : chimioembolisation
mCE : chimioembolisation aux microparticules chargées
RE : radioembolisation

Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est un cancer fréquent touchant désormais plus de 10 000 nouveaux patients annuellement. Il survient le plus souvent sur un foie de cirrhose, rarement sur un foie non cirrhotique notamment en cas d'hépatite virale B ou de contexte dysmétabolique et exceptionnellement sur un foie sain.

La décision thérapeutique dépendra de plusieurs facteurs indispensables à déterminer en pré-thérapeutique qui sont :

- Des critères liés à la tumeur : taille, nombre des nodules, envahissement vasculaire portal et son extension (segmentaire, tronculaire...), présence de localisations métastatiques extra hépatiques. Une tumeur unique de moins de 5 cm ou 3 tumeurs de moins de 3 cm sont dites « dans les critères de Milan ».
- Des critères liés à l'hépatopathie : la fonction hépatique (TP, INR, albuminémie, bilirubinémie, ascite, encéphalopathie) avec détermination du score de Child Pugh, la présence d'une hypertension portale avec la recherche scanographique et endoscopique de voies de dérivations.
- Des critères généraux : l'état nutritionnel et général est important à déterminer. La tolérance des traitements anti tumoraux en cas de cirrhose est médiocre en cas d'altération de l'état général et on estime qu'un grade OMS <2 est nécessaire pour envisager une thérapie anti cancéreuse pour CHC
- Par conséquent, le patient aura en pré thérapeutique un bilan minimal comportant :
  - TDM thoracique et hépatique avec temps artériel portal et tardif hépatique
  - Si possible une IRM hépatique avec les mêmes temps d'injection et des séquences de diffusion
  - Une endoscopie digestive haute
  - Un bilan biologique complet comportant une numération formule sanguine, un ionogramme sanguin, un bilan hépatique et un taux d'alfafoetoprotéine

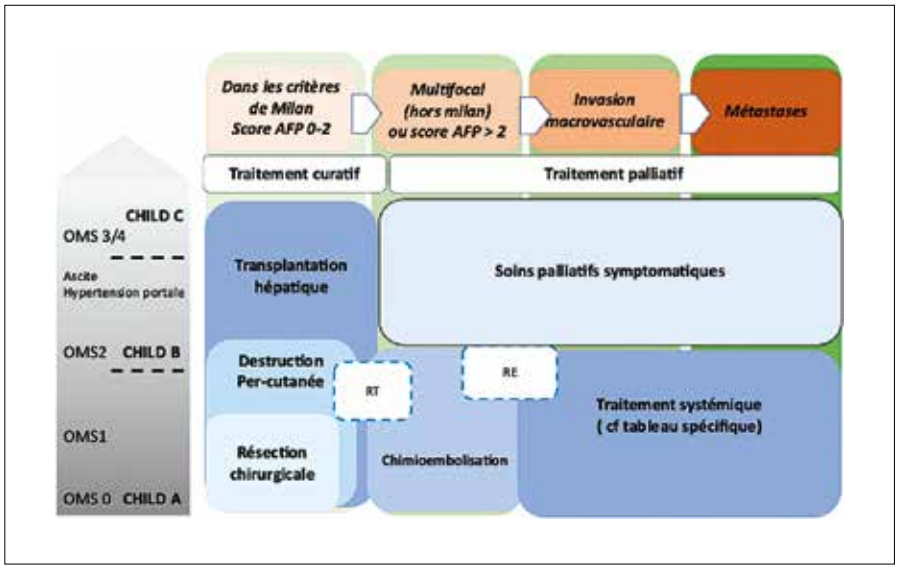
L'algorithme décisionnel thérapeutique le plus souvent utilisé est la classification espagnole BCLC (dite de Barcelone). Un algorithme simplifié a été proposé en 2021 sur le thésaurus national de cancérologie selon les critères tumoraux, hépatologiques et généraux précités (figure 1). L'accès à la transplantation hépatique dépend notamment en France du score alfafoetoprotéine (tableau 1).

Les traitements radiologiques ont une place importante dans l'arsenal thérapeutique et sont l'objet de cette présentation.

Carcinome hépato-cellulaire et traitement par thermoablation

La thermoablation est, avec la transplantation hépatique et la résection chirurgicale, l'un des traitements curatifs du carcinome hépato-cellulaire (CHC). Ses progrès, avec le développement de plusieurs modalités de thermablation, l'augmentation en taille des zones d'ablation, l'amélioration du repérage de la lésion à traiter au cours de la procédure, et une meil-

Figure 1 : Stratégie thérapeutique dans le carcinome hépatocellulaire selon le Thésaurus National de Cancérologie Digestive, TNCD juin 2021



RE : radioembolisation ; RT : radiothérapie

Tableau 1 : Score alfa fœtoprotéine selon Duvoux et Roudot-Thoraval 2012

Score Alpha-fœtoprotéine		
Paramètre	**Classe**	**Score**
Taille	≤ 3 cm 3-6 cm > 6 cm	0 1 4
Nombre de nodules	≤ 3 > 4	0 2
AFP (ng/ml)	≤ 100 100-1 000 > 1 000	0 2 3

leure connaissance de ses indications et de ses limites, permettent à un plus grand nombre de patients de bénéficier de ce traitement curatif.

Plusieurs techniques d'ablation percutanée sont actuellement de pratique courante, qui sont toutes des techniques dites « thermiques » : la radiofréquence, méthode au sein de laquelle il faudra distinguer la radiofréquence (RF) monopolaire et multibipolaire, de réalisation un peu différente, avec des résultats parfois éloignés selon leur mise en pratique, et la technique de micro-onde. Le but recherché est d'exposer les cellules tumorales à une température supérieure à 70°C, qui provoque quasi immédiatement une dénaturation cellulaire irréversible par nécrose de coagulation, les cellules tumorales n'étant pas plus résistantes à la chaleur que les hépatocytes.

Ces techniques peuvent être réalisées seules avec un abord per-cutané ou en combinaison avec une résection hépatique par une approche laparoscopique ou lors d'une chirurgie ouverte.

Principes et réalisation d'une thermoablation

Le premier temps du traitement est la mise en place la plus précise possible de la ou des électrodes, par guidage échographique, ou scanographique en fonction de la localisation de la lésion et de l'expertise de l'équipe réalisant le geste.

La destruction doit porter sur la tumeur en totalité mais aussi sur une marge d'ablation périphérique, voisine du centimètre, d'autant plus importante que la lésion est volumineuse et que le risque d'emboles tumoraux vasculaires et de nodules satellites est élevé.

De la précision de la ponction dépend l'efficacité du traitement. L'opérateur peut s'aider des progrès de l'échographie et des possibilités de réaliser une fusion de l'image échographique avec une imagerie en coupes, de l'utilisation en échographie de produit de contraste Sonovue pour repérer le nodule à traiter. Le repérage au scanner est souvent limité par le caractère fugace du réhaussement du CHC après injection, un tatouage lipiodolé préalable peut être nécessaire par la réalisation concomittante ou préalable d'une angiographie lipiodolée. Le scanner (ou maintenant les acquisitions cone beamCT) avec vérification en temps réel du positionnement des aiguilles apporte une sécurité à la technique dans les cas difficiles.

Sur le plan pratique, on distingue (1) :

- **La technique de radiofréquence monopolaire** mono-aiguille, permettant une ablation radiaire centrifuge, dont on peut augmenter le volume grâce à l'utilisation d'aiguilles à baleines, ou au positionnement de plusieurs aiguilles avec une superposition de zones de traitement indépendantes. La technique monopolaire est la plus répandue dans le monde, le plus gros volume de la littérature concerne cette modalité d'ablation. Afin d'augmenter la zone de traitement, plusieurs aiguilles peuvent être positionnées pour une thermoablation simultanée, mais avec la nécessité d'obtenir un chevauchement complet de ces différentes zones de destruction indépendantes.
- **La technique de radiofréquence multibipolaire,** multi-aiguilles, permettant une ablation centripète avec diffusion convergente d'une électrode à l'autre de l'énergie délivrée. La continuité de la zone de traitement entre les aiguilles est ainsi assurée. La mise en place de 3 aiguilles (jusqu'à 6 aiguilles), même si elle est plus complexe, permet de circonscrire la tumeur et d'obtenir une cicatrice sphérique de grande taille. La mise en place extra-tumorale des aiguilles assure une double sécurité : elle limite les risques de dissémination tumorale, particulièrement en cas de repositionnement des aiguilles, et d'autre part permet de déterminer l'épaisseur des marges d'ablation qui conditionnent la réussite du traitement en limitant le risque de récidive loco-régionale, et de s'adapter à la forme de la lésion.

Cette approche est particulièrement intéressante pour le traitement des nodules sous-capsulaires, pour lesquels une ponction directe est contre-indiquée en raison d'un possible ensemencement (2,3).

La mise en place de ces aiguilles selon cette technique est certes plus complexe, au prix d'une courbe d'apprentissage, mais le choix des marges de traitement et de la taille de la cicatrice, les possibilités de traiter des lésions jusqu'à 5 cm de diamètre sans repositionnement multiple des aiguilles, est un avantage, qui se traduit par une diminution des récidives loco-régionales (4).

- **La technique de micro-onde (MO)**, qui, comme la RF monopolaire, est à l'origine d'une destruction centrifuge dont le point de départ est l'antenne droite mise en place au centre du nodule à traiter. L'utilisation d'une seule aiguille, plus simple qu'une technique multi-aiguilles, a permis à de nombreuses équipes de débuter une activité de thermoablation. L'augmentation de la zone d'ablation au-delà de 30 mm de diamètre, nécessite alors le repositionnement, pas toujours très simple, de l'antenne. Cependant, les progrès de certaines antennes de dernière génération permettent d'augmenter la taille d'ablation au-delà de 3 cm. La montée en température plus rapide et plus élevée qu'avec la radiofréquence, l'absence d'interruption du transfert d'énergie à partir de 100° (à l'origine d'une carbonisation avec la RF), permettent des temps de traitements courts.

Quelle que soit la technique utilisée, le but de l'opérateur est de minimiser au maximum le risque de récidive loco-régionale (RLR), en créant une zone d'ablation idéale. Cette récidive locale est un facteur indépendant de survie globale (5), il s'agit du seul facteur sur lequel on peut influer, et est directement lié à la technique d'ablation. Lorsque les marges de traitement sont inférieures à 4-5 mm (marges de traitement admises en cas de résection), le risque est pris de constater une repousse tumorale locale (6,7).

Le volume et la forme d'une zone d'ablation vont dépendre de la quantité d'énergie déposée, des caractéristiques du tissu cible et de la déperdition de chaleur engendrée par la perfusion cellulaire. Ainsi les gros vaisseaux sanguins vont agir comme un système de refroidissement tissulaire : il s'agit du « Heat Sink Effect » (8,9). Les tumeurs de grande taille nécessitent des ablations plus importantes, avec sur leurs berges une dispersion de la chaleur et un *heat sink effect* plus marqué si l'on choisit une technique de destruction de type centrifuge. Le mode monopolaire en raison de sa capacité moindre à coaguler les vaisseaux à distance de l'aiguille, là où la température décroît, induit la formation de zones de coagulation irrégulières (« zone transitionnelle ») qui s'ajoutent aux irrégularités des structures vasculaires et qui peuvent contenir en histologie après ablation des cellules vivaces même si cette zone est dévascularisée. Cette zone transitionnelle n'est pas retrouvée sur les berges d'une cicatrice de micro-onde, avec l'absence totale d'hépatocytes viables à la jonction entre le foie ablaté et non ablaté (8).

La technique de micro-onde est donc moins sensible que la radiofréquence monopolaire au *heat sink effect* (10,11), et dans certaines études entraine moins de RLR que la RF monopolaire, avec à 3 ans, 29 % de récidives loco-régionales avec les aiguilles monopolaires à baleine et 11 % avec le micro-onde (12). Cette différence de résultats n'est plus aussi évidente dès lors que l'on privilégie une technique de RF « multi-aiguilles » : pas de différence de RLR, de complications, de temps moyen à progression et de survie globale dans une série randomisée comparant MO et RF monopolaire multi-aiguille (14). RF monopolaire multi-aiguille et MO ont finalement des résultats assez voisins.

L'interêt d'une technique à aiguilles multiples est de mieux contrôler ses marges de traitement. Ainsi l'étude de Lee (128 patients traités par RF monopolaire multiaiguille pour des CHC de moins de 2,5 cm) montre que le positionnement extra-tumoral des aiguilles permet de limiter le taux de récidive locale de 1,6 % à 2 ans dans cette étude (15).

L'avantage de la technique de RF multibipolaire est de combiner l'intérêt d'un positionnement multiple des aiguilles et d'un travail à haute énergie permettant d'obtenir facilement des cicatrices de grande taille. Ainsi la comparaison chez 362 patients cirrhotiques de la RF monopolaire et RF multibipolaire (16) a montré un risque significativement inférieur de récidive loco-régionale pour cette dernière technique, inférieure à 10 % à 5 ans, comparativement à 36,7 % pour la RF monopolaire dans le traitement des CHC de 2 à 5 cm de diamètre. Même pour des lésions de petite taille, de moins de 20 mm, le risque de RLR restait supérieur pour la RF monopolaire.

Enfin dans cette étude la proximité de la lésion avec un gros vaisseau était un facteur indépendant de progression tumorale locale uniquement chez les patients traités par RF monopolaire.

En résumé, les techniques de micro-onde et la RF mono-polaire multi-aiguille ont des résultats assez voisins, les techniques multi-aiguilles permettent de choisir les marges de traitement et de limiter les risques de dissémination. Enfin la RF multibipolaire est une technique particulièrement intéressante pour son faible taux de récidive loco-régionale, lié à la taille des cicatrices obtenues, et d'un effet limité du heat sink effect.

Indications et résultats

La thermo-ablation est considérée comme le meilleur choix thérapeutique chez les patients présentant un CHC de stade précoce non accessible à un traitement chirurgical, c'est-à-dire une seule tumeur de moins de 5 cm ou trois nodules de moins de 3 cm chacun (critères dits de Milan), sans invasion vasculaire, ni propagation extra-hépatique (17). C'est une indication non discutée chez le patient non transplantable en raison de son âge, non opérable en raison de ses comorbidités, d'une hypertension portale (HTP) ou de fonctions hépatiques trop limites, mais restant Child A, voire jusqu'à B7.

Les études randomisées comparant chirurgie et thermoablation sont peu nombreuses (18,19,20,21), il n'y a pas de série prospective non asiatique avec suffisamment de puissance ou suffisamment homogène pour permettre cette comparaison (études discutables mélangeant patients cirrhotiques et non cirrhotiques, ou avec un suivi insuffisant...). Parmi ces études, celle ayant inclus le plus grand nombre de patients (18), pour des lésions dans les critères de Milan, comparant chirurgie et RF

monopolaire mono-aiguille, montre une meilleure survie globale et moins de récidives loco-régionales dans le groupe de patients opérés.

Par contre, plusieurs études rétrospectives ont montré que la RF était aussi efficace que la chirurgie pour les CHC solitaires de moins de 2 à 3 cm. De plus, elle est associée à une moindre morbidité liée à l'intervention, avec un meilleur rapport coût-efficacité et une meilleure qualité de vie (22,23).

Parmi les études plus favorables à la chirurgie, Kolarich *et al* (24) montrent que le bénéfice en termes de survie de la résection est corrélé à la taille de la tumeur, et à l'importance de la fibrose hépatique (moins le foie est cirrhotique, plus le patient bénéficie de l'avantage de la chirurgie par rapport à l'ablation) alors que Lee *et al* (25) dans leur analyse de cohorte montrent une meilleure survie globale dans le groupe de patients opérés, quelle que soit la taille de la tumeur et le degré de fibrose. Le type de thermoablation n'est pas détaillé dans cette étude.

Le mode opératoire intervient aussi dans ces comparaisons : ainsi une étude rétrospective comparant RF monopolaire multi-aiguille et résection chirurgicale non anatomique (simple tumorectomie) a montré que l'efficacité thérapeutique à long terme de ces 2 traitements était similaire comme traitement de première intention des petits CHC de moins de 3 cm (26).

Certaines localisations anatomiques de la tumeur sont moins favorables à une prise en charge chirurgicale : Pan *et al.* (27) ont montré une survie sans récidive identique pour les lésions entre 3 et 5 cm de topographie centrale en raison d'une morbidité moindre de la RF. Alors que des localisations plus périphériques (segments VI, II et III) sont plus accessibles à un contrôle chirurgical de la maladie. La difficulté technique prévisible du geste chirurgical et le volume de foie non tumoral réséqué doivent donc être pris en compte dans le choix entre ces 2 méthodes.

La comparaison de la technique de RF multibipolaire et de la chirurgie pour les CHC de taille intermédiaire (entre 2 et 5 cm) (28), confirme l'intérêt de cette technique, montrant un taux de récidive locale non statistiquement significatif (à 1 et 3 ans, respectivement de 5,5 % et 10 % pour la RF multibipolaire et de 1,9 et 1,9 % pour la chirurgie) mais, avec par contre un taux de récidive intra-segmentaire plus élevé dans le groupe RF (7,4 % *vs.* 1,9 % à 1 an, 27,8 % *vs.* 3,3 % à 3 ans, p = 0,008). L'avantage de la résection, si elle est bien anatomique, est d'emporter les possibles micro-métastases diffusées par voie portale dans la périphérie proche de la tumeur, même pour les lésions solitaires de petite taille. Dans cette série, les taux de survie globale (86,7 % après RF multibipolaire, 91,4 % après chirurgie à 3 ans) et sans récidive identiques s'expliquent par la prise en charge possible par RF itérative des récidives loco-régionales et à distance, toujours dans une intention curative.

En pratique, le choix du traitement entre la chirurgie et la RF (tableau 2) va dépendre d'une part de la mortalité péri-opératoire prévisible des patients, et d'autre part du taux prévisible de récidive locale du mode de thermoablation choisie, dont on a vu qu'il est influencé par de nombreux facteurs (localisation et taille de la lésion, choix de la technique de thermoablation...).

Autres indications et procédures

Down-staging avant transplantation hépatique

Les patients en attente de transplantation hépatique peuvent en bénéficier, soit pour stabiliser la maladie dans l'attente de la greffe et limiter le nombre de sorties de liste, soit pour réduire la masse tumorale et leur permettre d'accéder aux critères de greffe (29,17).

L'avantage de la RF est de limiter les adhérences en perspective d'une transplantation.

L'absence de CHC viable dans le foie natif sur l'examen histologique de la pièce d'hépatectomie totale est un facteur pronostic par rapport à la récidive du CHC après la transplantation (30,31), le contrôle de la maladie tumorale améliorant la survie globale après la transplantation, en particulier lorsque la période sur la liste d'attente dépasse 6-12 mois (32).

Combinaison chimioembolisation (CE) et RF

La réduction de la taille de la tumeur améliore l'efficacité de la RF, et la CE, le plus souvent première, en réduisant le flux artériel et veineux hépatique, crée une ischémie et une nécrose tumorale, augmentant la sensibilité des cellules tumorales à l'hyperthermie, avec une potentialisation de ces 2 méthodes.

Tableau 2 : Critères de choix entre destruction percutanée et résection chirurgicale en cas de petit CHC

	Thermoablation	Chirurgie
État général	Présence de co-morbidités	Peu ou pas de co-morbidités
Foie sous-jacent	Cirrhose	Foie peu fibreux
Fonctions hépatiques	Child A < B7	Child A VIC* normal
Hypertension portale	oui	absente
Nodule unique	Plutôt si < 3cm Possible jusquà 5 cm de diam. (RF multibipolaire, RF + chimioembol.)	Plutôt si > 3 cm
Nombre de nodules	2 à 3 lésions dans des segments éloignés	2 à 3 lésions dans le même segment
Projet de transplantation	oui	non
AFP élevée	non	oui
Situation anatomique	Centrale	Périphérique

(VIC = test au vert d'indocyanine)*

Cette association peut être intéressante justement dans le *down-staging* des patients en attente de greffe : pour exemple la comparaison de 2 groupes de patients en attente de transplantation hépatique, porteurs de CHC dans les critères de Milan et en dehors des critères, qui ont été traités par RF pour le 1er groupe et par CE puis RF dans le 2e groupe. Les séances de chimio-embolisation ont été répétées jusqu'à retrouver les critères de Milan, la RF était réalisée en moyenne 1 à 2 mois après le geste intra-artériel. Les courbes de survie globale et sans récidive après avoir appliqué des scores de propension sont comparables, avec un taux de complications comparables (33).

Mais le bénéfice clinique est souvent difficile à évaluer et l'avantage de combiner RF et CE reste à confirmer. Pour le traitement de CHC solitaires de 3 à 5 cm non opérables, la vaste cohorte de Chu *et al.* (plus de 500 patients) (34) a comporté une analyse rétrospective à 3 bras comparant d'une part la CE associée 15 jours plus tard à l'ablation par RF et d'autre part les groupes de CE et de RF monopolaire en monothérapie, avec durée médiane de suivi longue de près de 4 ans. Les taux de survie globale sont restés significativement plus élevés dans le groupe CE-ablation par RF que dans chaque groupe de monothérapie. Cinq, dix et quinze ans après le traitement, les taux de survie globale étaient respectivement de 57,8 %, 41,8 % et 30,9 % dans le groupe CE -ablation par RF, de 47,2 %, 28,4 % et 19,2 % dans le groupe CE et de 35,2 %, 11,9 % et 11,9 % dans le groupe ablation par RF. On reste interrogatif sur les résultats de la RF (applications répétées d'une aiguille monopolaire unique, ou utilisation de cluster) comparativement à ceux de la CE. La combinaison de ces 2 traitements permettrait ainsi de compenser les résultats insuffisants de la RF, dans la modalité utilisée.

Suivi du traitement

Une imagerie en coupes (scanner ou IRM) est réalisée précocement après le geste (environ 1 mois après, lorsque les phénomènes inflammatoires, à l'origine de prises de contraste difficiles à interpréter, ont bien diminué). Cet examen a pour but de s'assurer que le ciblage du traitement a été correct et qu'il n'y a pas de reliquat tumoral qui nécessiterait un traitement complémentaire rapide. Cet examen permet aussi de juger des marges d'ablation.

Par la suite la surveillance se fait par scanner, ou de préférence par IRM tous les 3 mois pendant les 2 premières années, pour juger d'une récidive loco-régionale ou à distance dans le foie.

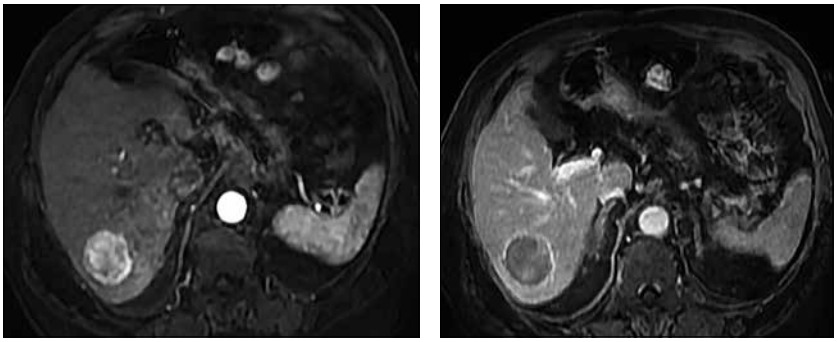
La cicatrice de thermoablation se présente sous forme d'une image nodulaire avasculaire, spontanément hyper intense T1 avant injection, en rapport avec la nécrose de coagulation (figure 2).

Une récidivé loco-régionale se présente sous forme de prise de contraste nodulaire sur les berges de cette cicatrice. Les séquences en pondération T2 ou en diffusion pour diagnostiquer la récidive sont plus difficiles à interpréter car il persiste longtemps après le geste une hyper intensité T2 au sein ou au pourtour de la cicatrice.

Complications

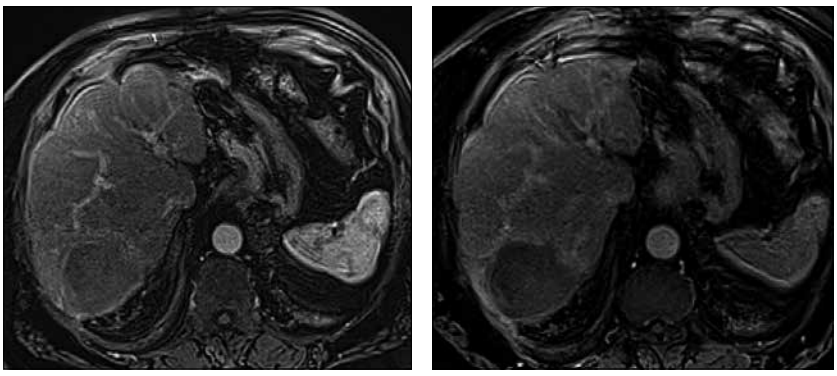
Un certain nombre de patients présentant un CHC accessible à un traitement curatif par RF sont détournés de ce traitement curatif en raison de leur localisation « à risque » (position dans le dôme sous-diaphragmatique, sous-capsulaire proche du colon ou de l'estomac…). Alors qu'il existe de nombreux artifices permettant de s'affranchir de complications pour ces zones « à risque » : hydrodissection pour protéger le diaphragme et améliorer la visibilité d'une lésion haut située, limiter le retentissement sus-diaphragmatique (épanchements pleuraux et pneumopathies), hydrodissection ou carbodissection pour protéger le tube digestif (angle colique droit pour les lésions de la pointe du foie droit, et estomac pour les lésions lobaires gauches), ponction « *no touch* » pour les lésions sous-capsulaires, guidage cœlio-assisté pour traiter une lésion en position

Figure 2 a :



Carcinome hépato-cellulaire de 45 mm de diamètre, typique en IRM chez un patient de 75 ans, porteur d'une cirrhose éthylique et dysmétabolique incomplètement sevrée, Child A avec une alfafoetoprotéine normale. La clairance au vert d'indocyanine très pathologique à 34% à 15 min (Nle <15) a fait contre-indiquer un traitement chirurgical.

Figure 2 b :



Contrôle en IRM après radiofréquence multibipolaire : la cicatrice de thermoablation apporte des marges centimétriques, est totalement avasculaire aux différents temps de l'injection (artériel et portal).

sous-capsulaire en présence d'adhérences avec le tube digestif...

L'ablation par RF pour le CHC est considérée comme une procédure sûre et peu invasive, avec dans l'étude japonaise de Maeda *et al*. un taux de mortalité de 0,064 % (6/9 411 patients), et un taux de complications de 2,92 % (330 complications/11 298 procédures) (35). Le taux de complications majeures est < 4-5 % dans la plupart des études (4).

RF et micro-ondes ne montrent pas de différence statistiquement significative en termes de mortalité ou de taux de complications majeures ou mineures. Le micro-onde a un taux de mortalité compris entre 0 % et 0,36 % (36,37,38).

Pour réduire l'incidence des complications majeures, la sélection des patients et le choix de l'approche percutanée sont essentiels ; les patients à haut risque d'infection, de troubles de la coagulation et de chirurgie abdominale antérieure doivent être évalués pour établir le bénéfice de la méthode d'ablation. Le score de Child-Pugh doit être pris en compte avant de réaliser des ablations multiples ou de grande taille exposant à une insuffisance hépatique. Il ne faut pas hésiter dans ces cas précis à recourir à un traitement séquentiel.

Le syndrome post-ablation comporte des douleurs et de la fièvre pendant 24-48 h, et est facilement contrôlé par un traitement symptomatique. Les complications les plus fréquentes sont l'hémorragie et l'abcédation, parfois graves chez ces patients fragiles. Les complications hémorragiques, comme l'ensemencement sur le trajet de ponction, sont limitées par la cautérisation soigneuse au retrait de l'aiguille. L'ensemencement tumoral est observé dans 0,5 à 3 % des RF (39), il est favorisé par la ponction directe du CHC sous-capsulaire, la ponction multi-aiguille extra-tumorale doit permettre d'éviter ce genre de complications.

Les contre-indications (tableau 3)

Pour limiter les complications, on rappelle que la cirrhose doit être compensée Child A jusquà B7 sans ascite, et que les éventuels troubles de coagulation doivent être compensés ou contre-indiquent le geste si les plaquettes sont < à 50 000/mm^3 et le TP < à 50 %. Le geste est possible sous aspirine, et nécessite une cautérisation soigneuse du trajet de ponction, il est contre –indiqué sous décoagulation efficace ou sous clopidrogel.

La présence d'un *pace-maker* n'est pas une contre-indication pour le micro-onde et la technique multi-bipolaire. En cas de RF monopolaire, la mise en place par l'anesthésiste d'un aimant sur le boîtier du *pace-maker*, remettant temporairement le rythme cardiaque en mode asynchrone est à discuter au cas par cas, en fonction de la proximité des sondes ventriculaires et de la zone de traitement, et de la dépendance ou non du patient au *pace-maker*.

Les contre-indications les plus formelles restent les rapports avec les voies biliaires proximales, avec dans ces cas-là, le choix d'une autre modalité de traitement (électroporation, CE...).

La présence d'une anastomose bilio-digestive ou d'antécédents de sphinctérotomie, (et donc d'une contamination de la bile par les germes du tube digestif), augmentent significativement le risque d'abcédation (40). Il faut opter pour une autre thérapeutique, ou envisager le geste sous couverture antibiotique ; on peut proposer une antibiothérapie contre les bacilles gram négatifs et les anaérobies, débutée la veille du geste et maintenue après le geste pour une durée de minimum sept jours.

Les procédures d'ablation thermique sont la meilleure option de traitement curatif pour les patients atteints de CHC qui ne peuvent pas bénéficier de résection chirurgicale ou de transplantation hépatique, en raison de leur contrôle tumoral local élevé et de leur nature peu invasive. Lorsque l'on discute chirurgie ou thermoablation, le choix entre ces 2 traitements est posé après analyse des co-morbidités, des fonctions hépatiques, de la localisation et de la taille de la lésion, du projet thérapeutique (transplantation hépatique) et de la technique de thermoablation utilisée. Enfin il faut connaître les différentes techniques de thermo-ablation, leurs risques respectifs de récidive loco-régionale, et leur sensibilité variable au heat sink effect.

Tableau 3 : Contre-indications des thermoablations

THERMOABLATIONS	Contre-indications absolues	Contre-indications relatives
Pace maker	non	Aimant sur le boitier pendant la procédure si RF monopolaire
Fonctions hépatiques et de coagulation	Score Child Pugh > B7 Ascite clinique	Compensation d'une thrombopénie pour le geste
Proximité avec les voies biliaires proximale	oui	
Voies biliaires dilatées	oui	
Anastomose bilio-digestive, ou large sphincterotomie	Oui si cicatrice prévisible de grande taille	A discuter si pas d'autre alternative et sous traitement antibiotique
Proximité avec le tube digestif	Oui si adhérences chirurgicales	Non si hydrodissection ou carbodissection possible
Localisation sous-capsulaire		Non si méthode de traitement multi-aiguille no touch

Carcinome hépato-cellulaire et traitement par électroporation

L'électroporation irréversible est une technique d'ablation non thermique qui préserve les structures vasculaires, les voies biliaires et le tissu conjonctif, et n'est pas sujette au *heat sink effect*. C'est une technique sûre et efficace pour les tumeurs hépatiques qui présentent des contre-indications à la thermoablation, en particulier en raison de leur proximité avec les voies biliaires proximales. C'est donc un traitement à visée curative.

L'administration de multiples et brèves impulsions électriques à haut voltage et intensité élevée, provoque l'apoptose cellulaire par modification de l'équilibre ionique des membranes cellulaires avec ouverture irréversibles des pores membranaires. L'analyse histologique de pièces d'hépatectomie montre que les zones de traitement contiennent des branches portales et des canaux biliaires intacts (41).

Le geste est techniquement plus difficile qu'une thermoablation avec une mise en place strictement parallèle des aiguilles qui ne doivent pas être espacées de plus de 25 mm.

La procédure est réalisée sous anesthésie générale, avec curarisation profonde et synchronisation cardiaque.

Les contre-indications sont essentiellement d'origine cardiaque, arythmies qui ne permettent pas d'obtenir la synchronisation cardiaque ou présence d'un stimulateur cardiaque.

La sécurité et l'efficacité de cette technique ont maintenant été démontrées dans de nombreuses études, avec en particulier, sur le long terme, la préservation des structures biliaires (42,43,44). Les taux de récidive locale ne diffèrent pas significativement entre les lésions qui sont ou non proches des vaisseaux sanguins. En outre, l'ablation est complète jusqu'au contact des vaisseaux.

Les tumeurs de grande taille (> 4 cm) nécessitent un plus grand nombre d'aiguilles (toutes orientées dans une direction parallèle), et si les distances entre les extrémités des aiguilles sont trop grandes, l'ablation risque d'être incomplète. À l'inverse, si les distances entre les pointes des aiguilles sont trop courtes, des lésions thermiques de la zone cible peuvent résulter du courant élevé entre les pointes des sondes d'électroporation. Ainsi des lésions de plus de 4 cm de diamètre sont sans doute plus difficiles à traiter avec cette technique (43).

Les douleurs sont moins présentes qu'après une RF, et l'impact sur les fonctions hépatiques est moins marqué, avec peut-être un élargissement des indications chez des patients fragiles, présentant des fonctions hépatiques limites.

Suite au traitement, le processus de réparation est précoce en raison d'une augmentation rapide des facteurs d'inhibition des macrophages et entraîne une diminution rapide de la taille de la zone d'ablation avec une régénération rapide des tissus, beaucoup plus rapidement qu'avec une RF, puisque la zone de traitement peut avoir disparu à 1 an du traitement (45).

Peu d'études ont rapporté leur expérience uniquement avec le CHC : dans ce type d'indication, une ablation complète est observée dans plus de 90 % des cas (46,47), avec une survie sans progression tumorale locale de 83,6 % à un an dans la première étude et de 70 % dans la seconde qui a porté sur des lésions disparates, nodulaires mais aussi infiltrantes et des plus grands diamètres jusqu'à 50 mm.

L'électroporation est une option de traitement sûr et efficace pour le CHC non résécable, avec de très bons taux de réponse complète et de survie sans progression tumorale, pour des lésions qui auraient bénéficié de traitements loco-régionaux moins performants (CE) en raison de leur situation anatomique contre-indiquant la thermoablation.

Carcinome hépato-cellulaire et traitement par chimio-embolisation

Selon les recommandations BCLC, la chimio-embolisation intra-artérielle (CE) est le traitement de première ligne du carcinome hépatocellulaire (CHC) dans sa forme « intermédiaire », qui concerne les patients en bon état général (OMS < 2) présentant des lésions multi-nodulaires limitées et non résécables, sans invasion vasculaire ni propagation extra-hépatique et dont la fonction hépatique est bien préservée. L'obtention d'une réponse objective élevée et la préservation de la fonction hépatique sont tout aussi importantes, l'objectif est de prolonger la survie tout en maintenant une bonne qualité de vie.

Principe et techniques

Il existe deux techniques de chimio-embolisation, la chimio-embolisation conventionnelle (CE), qui utilise du Lipiodol, et la chimio-embolisation avec des microparticules chargées de chimiothérapie (mCE).

La chimiothérapie conventionnelle (CE)

Il s'agit de l'injection intra-artérielle la plus sélective possible dans les artères nourricières du processus tumoral d'un médicament cytotoxique (doxorubicine, épirubicine, idarubicine, mitomycine C ou cisplatine), émulsionné avec un agent huileux, le Lipiodol (Lipiodol® Ultra-Fluid, Guerbet), très radio-opaque, qui sert de vecteur aux antimitotiques par fixation au sein des vaisseaux intra-tumoraux. Le lipiodol circule au-delà des artères d'alimentation de la tumeur dans les branches portales distales par le plexus capillaire péribiliaire, les vasa vasorum de la veine porte et les branches portales de drainage de la tumeur (48). Il s'agit donc d'une embolisation à la fois artérielle et portale, certains auteurs ayant montré une relation entre l'absence de récidive tumorale et le degré d'opacification lipiodolée des petites branches veineuses périportales tumorales pendant la procédure (49).

Cette injection de chimiothérapie est suivie d'une embolisation artérielle, par gélatine résorbable (en 1 à 2 semaines) ou par microparticules (embolisation définitive). La fixation lipiodolée de la tumeur est le témoin de la nécrose tumorale et sert de biomarqueur de la réponse tumorale avec une nécrose proportionnelle à la fraction du volume tumoral tatoué par le lipiodol, elle permet de prédire la survie globale (50). L'absence de fixation ou une fixation partielle suggère que des artères nourricières de la tumeur n'ont pas été cathétérisées ou que la fixation de Lipiodol dans la tumeur était faible.

La CE sélective est définie comme le traitement intra-artériel au sein de l'artère hépatique segmentaire, et la CE supersélective est définie comme le traitement à l'étage sous-segmen-

taire au sein des pédicules artériels tumoraux. Cette dernière est considérée comme curative, avec une survie globale significativement meilleure que la CE non supersélective (51). Une CE non sélective, pratiquée en cas de charge tumorale élevée, expose le parenchyme hépatique normal à une ischémie étendue avec des lésions possiblement irréversibles.

La chimio-embolisation aux microparticules chargées (mCE)

L'utilisation de microsphères calibrées et chargées d'agents cytotoxiques entraîne une occlusion durable des vaisseaux intra-tumoraux à l'étage segmentaire et sous-segmentaire, ces microbilles sont un vecteur de libération lente permettant un relargage progressif de la chimiothérapie, augmentant sa concentration locale et diminuant le relargage systémique. La taille recommandée des microparticules calibrées, est de 100-300 µ afin d'assurer une occlusion distale avec préservation des artères segmentaires d'alimentation. Ce calibrage permet l'embolisation des vaisseaux tumoraux dont le calibre est inférieur à 100 µ, avec une densité plus élevée de billes et donc de chimiothérapie dans la tumeur (52).

Il a été montré que l'utilisation de microbilles était associée à une augmentation de la toxicité locale hépatique par rapport à la CE, avec un plus grand nombre de lésions biliaires et de bilomes intrahépatiques, tout particulièrement chez les patients présentant une cirrhose moins avancée (53), en raison de leurs plexus vasculaires péri-biliaires (shunts artério-veineux) moins développés, exposant à un plus grand risque d'ischémie biliaire. La CE aux microparticules chargées est donc à éviter chez les patients avec un foie sub-normal.

Quelle que soit la technique utilisée, la doxorubicine est l'agent chimiotoxique le plus couramment utilisé dans le monde pour le traitement intra-artériel du CHC, mais la justification de son utilisation repose sur des études anciennes, et n'est probablement pas le médicament le plus cytotoxique pour le CHC. Une étude française récente de phase II (54) a montré l'intérêt de l'utilisation de l'idarubicine chargée sur des microbilles 100-300 µ, avec un taux de réponse objective élevé, de 52 % à 6 mois, un temps moyen jusqu'à progression prometteur de 9,5 mois, bien supportée sur le plan de sa toxicité.

L'adjonction de chimiothérapie à l'embolisation a montré sa supériorité comparativement à l'embolisation seule : une différence significative a été constatée entre l'embolisation simple et la mCE, avec un taux de nécrose histologique des tumeurs analysées sur foies explantés de 77 % dans le groupe de traitement combiné *versus* 27,2 % dans le groupe embolisation seule (55). Des études randomisées (56,57) ont montré une meilleure réponse locale, moins de récidives et un temps à progression plus long si on associe embolisation et chimiothérapie intra-artérielle comparativement à l'embolisation seule. Enfin une chimiothérapie intra-artérielle seule s'accompagne d'une survie globale moins bonne que si elle s'accompagne d'une embolisation (58).

Le facteur le plus important pour améliorer le pronostic des patients est **le contrôle local tumoral**. Une réponse soutenue d'une durée de 6 mois ou plus est associée à une meilleure survie globale (59).

Ce contrôle local a bénéficié des progrès techniques, avec des efforts pour standardiser la méthode :

- Avec l'utilisation systématique de micro-cathéters permettant une navigation plus distale du cathéter et donc une administration hypersélective du traitement, plus récemment par l'introduction de microcathéters avec ballon d'occlusion, avec une diminution du nombre de séances de CE dans les 6 premiers mois (60). Ce cathétérisme sélectif et hypersélectif des vaisseaux tumoraux, permet aussi d'épargner au maximum le parenchyme hépatique non tumoral, et donc les effets secondaires.
- La généralisation de l'utilisation d'une angiographie 3D avec cone beam CT permet, comparativement à l'artériographie 2D, une détection plus exhaustive des pédicules vasculaires tumoraux, cette détection est maintenant facilitée par le traçage automatique des artères nourricières à l'aide de logiciels embarqués. Enfin, il est possible de vérifier en fin de procédure le tatouage suffisant et complet de la tumeur par le lipiodol (61,62).

Indications

Les CHC intermédiaires, multiples, non opérables, relèvent du traitement par CE, mais cette population est hétérogène, et tous les patients ne vont pas tirer bénéfice de ce traitement. Les indications classiquement retenues (17) sont en train d'évoluer (63) puisque nous avons à disposition d'autres modalités de traitement efficaces :

- les patients asymptomatiques (statut ECOG > 2),
- les fonctions hépatiques préservées (Child Pugh A, < B8 sans ascite),
- l'absence de localisation extra-hépatique,
- le volume tumoral limité : la stratégie thérapeutique repose maintenant sur une évaluation plus précise de la charge tumorale, qui peut annuler le bénéfice en termes de survie apporté par la CE. Il faut tenir compte de la taille de la lésion la plus volumineuse et du nombre total de lésions. Yamakado *et al.* (64) ont démontré que les formes avec 4 tumeurs mesurant 7 cm ou moins avaient un pronostic plus favorable. Les patients répondant aux critères « up-to-7 » (somme du nombre de lésions et de la taille de la plus volumineuse) ont la plus grande probabilité de réponse complète, tandis que les patients au-delà des critères « up-to-11 » ont la plus faible probabilité de réponse complète et la plus grande chance de réévoluer (65). Mais si l'on prend comme critère la classification « up to 7 » dans l'étude de Hung, 70 % des patients auraient été classés avec une charge tumorale élevée et donc inaptes à la CE.

Lors de la décision thérapeutique, il faut mettre en balance d'une part les traitements systémiques, et d'autre part la radioembolisation sélective interne. Il sera plus difficile après échec de la CE de revenir à une radio-embolisation, en raison du risque de vascularite, de thrombose artérielle induites par la CE, compromettant alors une nouvelle thérapie intra-artérielle. Le capital vasculaire est un élément à préserver et à prendre en compte dans le choix thérapeutique. Enfin des CE répétées induisent le développement d'une vascularisation tumorale à point de départ extra-hépatique (artères diaphragmatiques, capsulaires…)

qui vont rendre plus difficile, voire compromettre la réalisation d'une radio-embolisation.

En pratique, en cas d'atteinte bilobaire, il faut opter pour un traitement séquentiel, afin de diminuer le risque de complications de la CE.

Les éléments décisionnels sont :

- la taille et le nombre de lésions qui déterminent le nombre de traitements,
- la localisation intra-hépatique des lésions : ainsi des lésions périphériques, avec des pédicules nourriciers peu nombreux bénéficieront mieux du traitement intra-artériel que des lésions centrales,
- la qualité de la vascularisation tumorale : des lésions hypovasculaires, avec une composante infiltrante sont de mauvais candidats à la chimio-embolisation. Lorsque l'on dispose d'une histologie, les formes mal différenciées sont de mauvais candidats à la CE,
- de même les lésions compliquées d'une invasion segmentaire ou sous-segmentaire de la veine porte (qui n'est pas une contre-indication absolue à condition de ne pas réaliser d'embolisation complémentaire dans du parenchyme hépatique privé du flux veineux portal et de ne réaliser l'embolisation que dans les artères vascularisant exclusivement le processus tumoral), bénéficient maintenant d'une autre prise en charge. Ces cas particuliers, que l'on a pu traiter à une époque, quand il n'y avait pas d'autre proposition thérapeutique, relèvent maintenant soit d'une radio-embolisation sélective interne, soit de traitements généraux (immunothérapie),
- l'évaluation soigneuse des fonctions hépatiques : son aggravation après une CE est un risque à évaluer, en particulier chez les patients présentant une charge tumorale élevée. On peut s'aider de l'utilisation de scores, avant le 1er traitement : par exemple le score HAP (66) basé sur 4 paramètres (albumine, bilirubine, AFP et taille de la tumeur), ou le score ALBI, mis en avant par la dernière conférence de consensus Asie-Pacifique (63), calculé assez simplement à partir du taux d'albumine et de bilirubine. Un score ALBI 2 est un facteur de mauvais pronostic pour la survie après une CE. L'étude de sa variation en fonction de la charge tumorale a montré que la présence de localisations de CHC au-delà du critère « up-to-seven » est un facteur de risque pour présenter une décompensation hépatique au décours immédiat du traitement dans 24 % des cas, et que l'atteinte bi-lobaire au-delà du « up-to-11 » augmente le risque de garder sur le long terme des perturbations du bilan hépatique (67).

Après une première séance, faut-il retraiter et quand faut-il retraiter ?

La CE ne doit pas être répétée lorsqu'il y a une progression ou une altération de la fonction hépatique, une aggravation de l'état de performance (PS), l'apparition d'une thrombose tumorale de la veine porte ou de métastases extra-hépatiques (17,68).

Les patients qui présentent une réponse complète dans les suites de leur 1re CE ont une survie globale significativement plus longue, ce qui suggère l'importance d'obtenir une réponse complète dès la première séance de traitement. Mais faut-il persévérer après un premier échec de CE ? Des études ont montré que 40 à 50 % des patients qui n'avaient pas répondu à la chimio-embolisation initiale pouvaient répondre à une deuxième procédure, avec à la fois une réponse et une meilleure survie globale que les non-répondeurs (69,70). Par la suite les séances réalisées « à la demande » augmente l'efficacité et la tolérance du traitement (71), en ciblant les tumeurs actives résiduelles, chez des patients avec une fonction hépatique stable. Mais avec le risque, lorsque les lésions deviennent réfractaires, que 20 à 30 % des patients aient évolué vers les classes Child-Pugh B ou C, ne permettant plus de poursuivre avec un traitement systémique (63).

Résultats

Depuis 2002, des essais contrôlés randomisés et des méta-analyses ont démontré la supériorité de la CE sur les soins de support pour le CHC de stade intermédiaire : Llovet *et al.* ont rapporté que la survie moyenne était significativement plus longue avec la CE (28,6 mois) qu'avec les soins de support (17,9 mois ; P = 0,009) (72), avec une évolution moins fréquente vers la thrombose portale tumorale. Cette augmentation du taux de survie est directement liée à l'importance de la fixation lipiodolée par les lésions tumorales, inversement proportionnelle au volume tumoral et au stade selon la classification Child-Pugh (50).

Dans l'étude SPACE (73), plus récente, la très bonne sélection des patients, et l'amélioration de la technique ont permis d'obtenir une amélioration de la survie à 2 ans à plus de 50 % (29 % dans l'étude Llovet de 2002).

La survie globale dépend étroitement de la réponse complète, et de la charge tumorale donc de la sélection des patients : Kim *et al*. (74) ont rapporté une survie globale médiane de 43,6 mois et un taux de réponse complète de 59,2 % chez des patients dont la charge tumorale était conforme aux critères up-to-7.

Choix entre CE classique et aux microparticules :

Le choix entre les 2 techniques alimente encore de nombreux débats entre radiologues.

La CE aux billes marquées devrait être la technique de choix en raison d'une meilleure standardisation de la technique, et d'études pharmacocinétiques plus favorables avec une plus faible absorption systémique de la doxorubicine et une concentration intra-tumorale plus importante, mais le bénéfice en termes de survie et de taux de réponse reste à prouver :

L'efficacité et la toxicité des 2 types de traitement intra-artériel ont été évaluées dans le cadre de l'essai européen randomisé de phase II Precision V (75) comparant mCE et CE chez 212 patients présentant principalement un CHC de stade intermédiaire. Mais ni le critère principal d'efficacité (réponse à 6 mois, p = 0,11) ni le critère principal de toxicité (incidence des évènements indésirables graves dans les 30 jours suivant la procédure, p = 0,86) n'ont été atteints dans cette étude. La mCE a montré quelques avantages dans les sous-groupes fragiles, tels que les patients Child-Pugh B, ainsi qu'une alopécie moins fréquente.

La seconde étude randomisée (76) n'a pas non plus montré de différence significative dans la réponse tumorale, le critère d'évaluation principal, qui était la supériorité de la mCE pour la survie à deux ans, n'a pas été vérifié. Il n'y a pas eu de différence significative dans l'incidence des événements indésirables. Seule la douleur post-procédure était plus fréquente et plus sévère dans le groupe CE.

Enfin une méta-analyse de 2016 (1 449 patients), a confirmé la non-supériorité de la mCE par rapport à la CE en termes de réponse tumorale et de survie (77).

Les preuves sont insuffisantes pour recommander une technique de CE plutôt qu'une autre et le choix est laissé à l'opérateur (17). Le coût supérieur de la mCE est un élément qui est aussi à prendre en compte (78).

CE en dehors des stades BCLCB

- *Les patients en attente de transplantation hépatique* peuvent en bénéficier, soit pour stabiliser la maladie dans l'attente de la greffe, soit pour réduire la charge tumorale et leur permettre d'accéder aux critères de greffe (29,17).

  On rappelle que l'absence de CHC viable dans le foie natif sur l'examen histologique de la pièce d'hépatectomie totale est un facteur pronostic par rapport à la récurrence du CHC après la transplantation. Le contrôle de la maladie tumorale améliore la survie globale après la transplantation, en particulier lorsque la période sur la liste d'attente dépasse 6-12 mois (32).

- *Combinaison de la CE et de la thermoablation :* voir le chapitre sur la thermoablation

- *Combinaison de la CE et du traitement systémique.* Deux études de phase II/phase III, l'essai SPACE (73) et l'essai CE 2 (79) ont comparé l'association CE – sorafénib à la CE seule. Deux autres études randomisées ont comparé la CE à la combinaison chimio-embolisation et médicaments antiangiogéniques : le brivanib dans l'étude BRISK-TA (80) et l'orantinib dans l'étude ORIENTAL (81). Malheureusement, ces quatre essais n'ont pas réussi à démontrer un quelconque bénéfice clinique du traitement combiné.

Tous les espoirs sont maintenant placés dans l'association CE et immunothérapie. Les thérapies locales induisant la libération d'antigènes et de cytokines pro-inflammatoires, leur association avec les inhibiteurs de VEGF et de tyrosine kinase renforçant l'immunité sont à l'étude, nous sommes dans l'attente des essais en cours.

Complications

Le taux de mortalité globale est faible (0,6 % sur un total de 34 137 patients ayant subi 50 953 séances dans la méta-analyse de Lencioni *et al.*), la cause la plus fréquente de décès étant l'insuffisance hépatique menant à une défaillance hépatique ou à une encéphalopathie avec coma, ce qui montre qu'une sélection précise des patients est un facteur clé pour réduire le retentissement hépatique (82).

Le syndrome post-chimio-embolisation est la complication la plus fréquente (douleurs abdominales, nausées, hyperthermie et cytolyse) et est la conséquence de la nécrose tumorale, elle est responsable d'une prolongation de l'hospitalisation.

Il n'a pas été montré d'association robuste entre ce syndrome et la réponse tumorale, ce n'est donc pas le témoin d'un pronostic plus favorable (83).

Les autres complications graves (hémorragie digestive, dissection artérielle, bilomes, abcès hépatiques, cholécystite ischémique...) surviennent dans moins de 10 % des cas. La cholécystite ischémique est rarement grave mais peut expliquer un certain nombre de phénomènes douloureux dans les suites du geste et est la conséquence de la migration de matériel d'embolisation dans l'artère cystique.

La survenue d'une surinfection de la nécrose tumorale est favorisée par la présence d'une anastomose bilio-digestive ou d'une prothèse biliaire, qui contamine chroniquement les voies biliaires intra-hépatiques par des germes d'origine digestive (84). Une couverture antibiotique large est préconisée mais le risque de complications infectieuses reste malgré tout élevé. L'abcédation de la nécrose tumorale, elle-même compliquée de rupture ou de fistulisation trans-diaphragmatique, est une complication redoutée en présence de lésion de grande taille (> 10 cm de diamètre).

Contre-indications (tableau 4)

On rappelle qu'un Child > B8, un état général altéré (OMS > 2) sont des

Tableau 4 : Contre-indications de la chimio-embolisation intra-artérielle

CHIMIOEMBOLISATIONS	Contre-indications absolues	Contre-indications relatives
Fonctions hépatiques	Child B7 Ascite clinique	
Troubles de la coagulation		Thrombopénie (transfusion possible avant le geste) Traitement anticoagulant qui ne peut être arrêté : intérêt de la voie radiale
Extension vasculaire de la maladie tumorale	Thrombose tumorale VP3 et 4*	Thrombose tumorale VP1 et 2*
Volume tumoral	- Métastases extra-hépatique - Atteinte hépatique bi lobaire de grande taille - Lésions infiltrantes hypo vasculaires	
Anastomose bilio-digestive, ou large sphinctérotomie		Nécessité d'une antibiothérapie de couverture pendant et dans les suites du geste
HTP	Rupture récente de varices œsophagiennes	Varices non traitées

**Thrombose VP1 Thrombose distale n'atteignant pas une branche portale de second ordre VP2 thrombose dans une branche portale de second ordre VP3 : thrombose dans la branche portale droite ou gauche VP4 thrombose dans le tronc porte*

contre-indications absolues, de même qu'un envahissement tumoral portal tronculaire, une rupture récente de varices œsophagiennes, une extension tumorale extra-hépatique, un shunt artério-veineux circulant. Une anastomose bilio-digestive ou un antécédent de sphinctérotomie expose à un risque infectieux important nécessitant une couverture antibiotique selon les mêmes modalités que celles évoquées pour la thermoablation. Les troubles de l'hémostase sont des contre-indications relatives, l'anti agrégation plaquettaire par aspirine peut être maintenue, le clopidogrel doit être de préférence arrêté de même que l'anticoagulation pour le geste. Mais si le geste doit être réalisé dans des conditions défavorables sur le plan de l'hémostase, il faudra discuter soit un abord par voie radiale, soit une fermeture du point de ponction fémoral (Femoseal®, Angioseal®, etc.).

La CE artérielle reste la norme de soins pour les lésions intermédiaires (maladie multi-nodulaire chez des patients asymptomatiques et avec une fonction hépatique conservée). Cependant, on fera dorénavant une étude plus attentive de la charge tumorale hépatique, en ne réservant ce type de traitement qu'à des lésions nodulaires hypervasculaires peu nombreuses et peu volumineuses, afin d'assurer au mieux le contrôle local et préserver sur le long terme les fonctions hépatiques de ces patients.

Carcinome hépato-cellulaire et traitement par radioembolisation

La radioembolisation transartérielle (RE) à l'yttrium 90 (90Y) permet d'administrer de manière ciblée des radiations bêta à forte dose aux tumeurs hépatiques et de limiter l'exposition aux radiations du parenchyme hépatique normal. Le terme de radiothérapie sélective interne est plus adapté car le traitement repose sur l'irradiation, l'effet emboligène des sphères utilisées est peu marqué.

Technique

La procédure se déroule en 2 temps, avec une 1re angiographie hépatique « de simulation » ou *work-up*, qui détermine le ou les points d'injection avec au préalable si nécessaire l'embolisation des artères à destinée digestive, susceptibles d'être concernées par l'irradiation (par reflux). Aux points d'injection ainsi choisis, on réalise l'injection intra-artérielle d'albumine humaine macroagrégée au technétium 99m (99mTc). Cette artériographie est suivie d'une scintigraphie de perfusion hépatique afin d'évaluer le risque d'exposition extra-hépatique aux radiations, de mesurer le shunt hépato-pulmonaire, de détecter d'éventuels shunts digestifs qui n'auraient pas été dépistés et embolisés lors de cette première artériographie, et enfin de quantifier la dose de radiation absorbée par la tumeur et donc de calculer l'activité à administrer. Au terme de ce *work-up*, on peut décider de ne pas administrer le traitement si la dose prévisible à la tumeur n'est atteinte pour traiter correctement la lésion, ou si la dose prévisionnelle d'irradiation au poumon est supérieure à 25 Gy (soit un shunt pulmonaire d'environ 30 %). Le rôle déterminant de ce *work-up* et de cette scintigraphie a été montré (85), c'est un outil prédictif précis de la réponse tumorale et de la survie globale, il peut être considéré comme une sorte de biomarqueur pour la meilleure sélection des patients.

La 2e artériographie, réalisée entre 7 et 15 jours plus tard, correspond au traitement, avec l'injection des microsphères marquées à l'Yttrium 90, le point d'injection étant nécessairement identique à celui de la 1re artériographie. Deux types de microbilles marquées sont à disposition : les microsphères de verre (TheraSphere®, Boston), et de résine (SIR- Spheres®, Sirtex), dont l'activité diffère, celle des billes de verre est 50 fois supérieure à celle de résine, avec par conséquent un nombre de billes injectées différent, un effet emboligène différent, et une dosimétrie qui n'est pas comparable.

L'Yttrium n'irradiant pas au-delà de 1 cm de chaque sphère, il n'y a pas de mesure de radioprotection particulière et le traitement peut être organisé en ambulatoire, tout particulièrement si l'abord artériel est radial.

L'organisation de ce type de geste nécessite une bonne coopération entre les différents intervenants, qui sont nombreux : radiologues, médecins nucléaires, radio-pharmaciens, radio-physiciens et hépatologues, dont le dialogue est nécessaire, non seulement pour la gestion pratique de ces 2 temps de traitement, mais surtout pour la définition des indications avant le geste et entre les 2 temps artériographiques, la décision de traiter ou non reposant sur le calcul de la dose effective prévue à la tumeur et de l'irradiation du foie non tumoral (avec les risques que cela peut comporter chez ces patients cirrhotiques).

Indications et résultats

La radiothérapie sélective interne se positionne dans le traitement des CHC « intermédiaires ».

Préalablement aux essais randomisés, des études, le plus souvent rétrospectives, ont permis de comparer cette modalité de traitement à la CE, et ont montré une bonne qualité de vie, une augmentation du temps à progression, avec donc un meilleur contrôle tumoral local (86,87,88). Mais ce meilleur contrôle local ne se traduit pas par une augmentation de la survie globale. Ces études ont permis de mieux définir les patients auxquels s'adresse ce type de traitement : absence de maladie extra-hépatique, un ECOG < 2, de bonnes fonctions hépatiques avec Child Pugh < 7, l'absence d'ascite, un envahissement hépatique < 25 % du foie total, l'absence d'envahissement portal tronculaire.

Trois essais contrôlés randomisés de phase III, comparant RE et le sorafénib (étude française SARAH) (89), SIRveNIB (étude asiatique) (Chow *et al.*) et SORAMIC (90) ont montré des réponses tumorales, une tolérance au traitement et une qualité de vie significativement meilleures avec la radioembolisation qu'avec le sorafénib, mais sans amélioration de la survie globale.

Sans doute ces différentes études, au design ancien, ont inclus des patients trop graves, avec des volumes tumoraux trop importants, et avec une randomisation des patients avant le *work-up*, qui explique que près d'un quart des patients n'ont pas accédé au traitement. Enfin et surtout l'absence de dosimétrie personnalisée n'a pas permis de préciser si le seuil tumoricide avait été atteint sur les lésions cibles.

On a donc commencé à s'intéresser à la dose à la tumeur avec une étude ancillaire de Sarah (91) qui a évalué pour la première fois la relation entre la dose à la tumeur et la survie, et a montré que la dose d'irradiation calculée à partir du TEP Scanner au technétium 99m

était un facteur indépendant d'allongement de la survie et était aussi positivement associée au taux de contrôle de la maladie. Une dose à la tumeur supérieure ou égale à 100 Gy (billes de résine) était le meilleur facteur indépendant de survie prolongée et de contrôle de la maladie, de même qu'une concordance optimale entre la TEP/TDM du *work-up* et celle réalisée en post traitement.

Le concept de dosimétrie personnalisée, c'est-à-dire avec un objectif de dose à la tumeur de plus de 205 Gy (billes de verre) a été à l'origine de l'étude multicentrique randomisée DOSISPHERE (92) comparant l'efficacité de la dosimétrie standard par rapport à cette approche personnalisée de RE avec des microsphères de verre chargées en 90Y.

Dans cette étude, la survie globale médiane dans le groupe dosimétrie personnalisée était de 26,6 mois, (ce qui est long si l'on considère que ces patients présentaient des lésions de grande taille supérieure à 7 cm et qu'il y avait une proportion élevée de patients présentant une thrombose de la veine porte), contre seulement 7,1 mois chez ceux ayant reçu une dose tumorale inférieure à 205 Gy. Les évaluations dosimétriques prospectives ont montré que sur les 30 patients ayant reçu une dose tumorale de 205 Gy ou plus, 23 (77 %) ont eu une réponse objective sur leurs lésions cibles comparativement à ceux ayant reçu moins de 205 Gy. Cette étude souligne la nécessité de bien sélectionner des patients avec une bonne fonction hépatique et une maladie hépatique limitée, avec la possibilité d'épargner au moins 30 % du foie de la radiation.

Dans certains cas bien particuliers se dessinent ainsi les indications de la RE :

- Chez les patients présentant *une thrombose veineuse portale tumorale*. Ces patients, bien souvent exclus des études thérapeutiques, sont de très mauvais candidats à la CE, en raison de l'effet défavorable sur les fonctions hépatiques de la privation de flux artériel. Dans ce sous-groupe particulier, tant que leurs fonctions hépatiques sont préservées, la RE peut être une proposition de traitement efficace (93) : ainsi la survie globale dans le groupe des patients Child-Pugh A de cette étude est de 13,3 mois.
- Chez les patients présentant *une tumeur unique de grande taille*, et qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale en raison de leurs co-morbidités ou de leurs fonctions hépatiques, qui ne peuvent accéder à une transplantation hépatique sans *down staging* préalable. C'est dans ce type d'indication, pour les lésions solitaires de moins de 8 cm de diamètre, que la RE fait son apparition pour la 1re fois dans l'algorithme décisionnel BCLC.

  Un traitement segmentaire avec des doses d'irradiation plus élevées qui peuvent être délivrées en toute sécurité avec une épargne du parenchyme non tumoral, se traduit par des taux de réponse robustes et constants, dans ces cas, on peut parler de « segmentectomie radiologique ». Dans l'étude LEGACY, avec des patients sélectionnés (tumeurs de moins de 8 cm, Child Pugh A), et avec une stratégie consistant à administrer de fortes doses à la tumeur (la dose médiane dans le volume hépatique traité était de 410 Gy), le contrôle local élevé des lésions s'est accompagné d'un bénéfice clinique prolongé avec une survie sans progression de plus de 93 % à 2 ans, ce qui a permis à une cinquantaine de patients d'accéder secondairement à la chirurgie ou à la transplantation (94).
- Chez les patients porteurs de tumeurs nécessitant un traitement d'attente ou *un down staging pour accéder à la transplantation*. Dans l'étude rétrospective de Salem *et al*. (95) (cohorte de 291 patients), 47 % des patients présentant des tumeurs ≥ T2 ont pu réintégrer les critères de Milan, Le taux de survie à long terme n'a pas été différent, que l'Yttrium ait été réalisé comme traitement d'attente ou comme downstaging.
- Comme *traitement néoadjuvant avant chirurgie hépatique* : outre l'intérêt du contrôle tumoral, on constate une hypertrophie du foie controlatéral chez ces patients cirrhotiques, avec une augmentation du volume du futur foie jugée comme équivalente à une embolisation portale (96). Les dommages fonctionnels causés par les radiations sont susceptibles d'évoluer dans le temps, et il a été montré dans un groupe de patients cirrhotiques, après une RE unilobaire, que l'augmentation en volume du foie et la fonction hépatique, étudiée par scintigraphies hépato-biliaires répétées à la mébrofénine n'évoluent pas parallèlement (97) : on constate tout d'abord une perte des fonctions du foie non traité dans les 15 premiers jours, avec une récupération jusqu'au 3e mois, puis une poursuite ultérieure de cette augmentation fonctionnelle qui peut atteindre 59 % à 6 mois. Une attente de 6 mois avant résection chirurgicale de ces pathologies tumorales évoluées, permet à la fois de sélectionner les patients ne présentant pas d'évolution dans le foie contro-latéral et de bénéficier d'un gain fonctionnel optimal pour le futur foie restant.

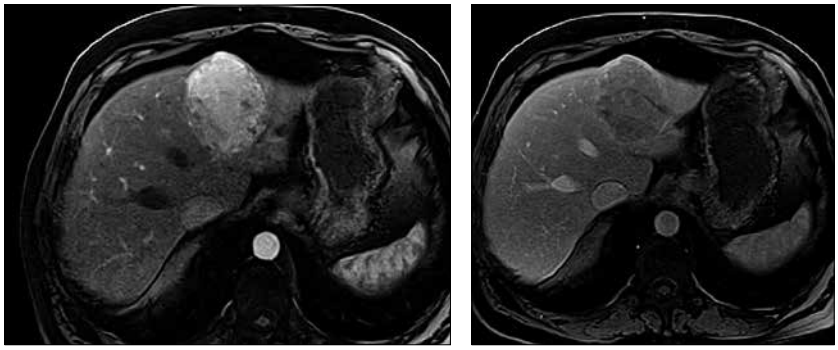
Imagerie de surveillance (figure 3)

La nécrose tumorale est visible lorsque la dose d'irradiation est élevée avec une destruction de la vascularisation tumorale. Mais la distribution inhomogène du traitement dans des lésions de grand volume rend l'interprétation radiologique difficile.

Tout d'abord une augmentation paradoxale de la taille de la tumeur peut être observée dans la phase initiale en raison de la nécrose et de l'œdème, elle est observée jusqu'à 36 % des lésions durant le 1er mois. Par conséquent, l'évaluation de la réponse tumorale doit être effectuée après 3 mois (98). La décroissance en taille de la lésion est très lente, avec une réponse complète et des critères d'amélioration qui augmentent avec le temps : dans l'étude de Lee *et al*., la réduction de la taille de la tumeur est de 2 % à 1 mois, 14 % à 3 mois, et 28 % à 6 mois (99). Bien que la diminution de la taille de la tumeur soit rassurante, l'absence d'augmentation dans le temps est un signe positif, et peut être considéré comme le reflet d'une réponse clinique, car l'histoire naturelle de la tumeur est la poursuite de la croissance tumorale...

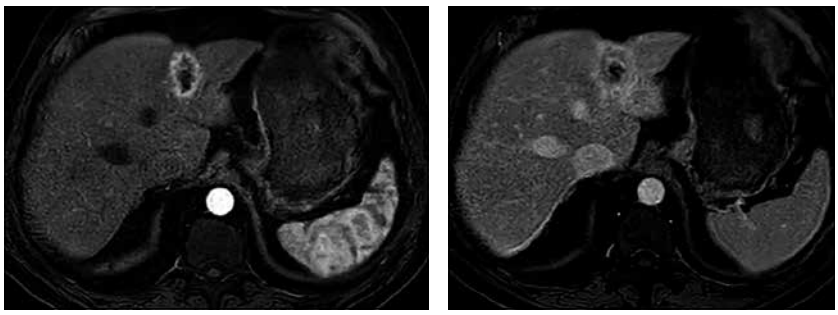
Il est préférable d'utiliser les critères mRecist pour juger de l'efficacité du traitement (100), mais les variations du réhaussement tumoral, la diminution de l'hypervascularisation peuvent se faire attendre. Les données de Lee *et al*. montrent une amélioration selon mRecist dans 31 % des cas à 1 mois, 50 % à 3 mois et 59 % à 6 mois. Par conséquent, il faut attendre jusqu'à 3-6 mois avant de prendre la décision

Figure 3 a :



Acquisition en IRM à la phase artérielle et portale de l'injection d'un carcinome hépato-cellulaire de 8 cm de diamètre sur hépatopathie dysmétabolique chez un patient de 63 ans présentant une contre-indication formelle à la chirurgie en raison d'une myocardiopathie ischémique avec dysfonction ventriculaire contre-indiquant une prise en charge chirurgicale.

Figure 3 b :



Contrôle par IRM (acquisition en pondération T1 à la phase artérielle et portale) à 1 an du traitement par radiothérapie sélective interne par Therasphères dans l'artère hépatique gauche avec une dose à la tumeur de 370Gy. A noter la prise de contraste annulaire périphérique séquellaire de la lésion involuée.

de retraiter, le meilleur signe de progression étant l'apparition de nouvelles lésions péritumorales ou à distance dans le foie.

La confrontation de l'analyse histologique d'explants après RE a montré que les 49 % de patients pour lesquels l'imagerie avait conclu à une réponse partielle présentaient en fait une nécrose complète histologique dans 78 % des cas, ce qui montre bien la difficulté de l'interprétation radiologique de l'imagerie de surveillance (101). Toujours dans cette étude, la présence d'un réhaussement annulaire périphérique, correspondant au tissu de granulation entourant la nécrose, était un signe de réponse positive puisque 93 % de ces lésions avec réhaussement annulaire présentaient une nécrose complète.

Perspectives

Des essais de combinaison de la RE avec l'immunothérapie administrée de façon séquentielle après la RE sont en cours d'élaboration mais ne sont pas encore activés.

La RE offre des possibilités de traitement pour des patients présentant des CHC évolués et agressifs, qui peuvent être de grande taille, ou avec une thrombose veineuse portale. Il faudra attendre des études complémentaires pour définir plus précisément ses indications, en particulier par rapport aux traitements par immunothérapie. D'ores et déjà, une étude au cas par cas en RCP spécialisée doit sélectionner des patients présentant des fonctions hépatiques conservées, des tumeurs laissant un volume de foie non tumoral suffisant (au moins 30 %) et surtout l'utilisation systématique de la dosimétrie personnalisée pour permettre de juger objectivement du traitement réalisé.

Conclusion

La discussion du traitement d'un carcinome hépato-cellulaire doit être collégiale, en présence d'un radiologue interventionnel car les traitements radiologiques ont une spécificité et une place à tous les stades d'avancement de la maladie. Pour chaque modalité de traitement, une évaluation précise de la pathologie hépatique sous-jacente est indispensable.

Les différentes techniques de thermoablation peuvent prétendre à des survies prolongées, et se discutent maintenant en alternative à la chirurgie dans un grand nombre de cas en présence de lésions de moins de 5 cm de diamètre. L'électroporation est une technique curative intéressante en alternative à la radiofréquence en présence de lésions adossées aux voies biliaires proximales, cette situation restant la principale contre-indication des thermo-ablations.

La chimio-embolisation est toujours le traitement à proposer pour les atteintes multi-nodulaires chez des patients asymptomatiques et avec une fonction hépatique conservée, mais les résultats des nouveaux traitements systémiques rendent plus exigeants pour porter des indications en présence de localisations multiples avec un volume tumoral important.

Enfin, même si des études complémentaires sont encore nécessaires, la radiothérapie sélective interne a des indications particulières pour des lésions évoluées de mauvais pronostic, sa place par rapport à l'immunothérapie est encore à débattre dans ce type d'indication.

Bilbliographie

1. Seror O. Ablative therapies: Advantages and disadvantages of radiofrequency, cryotherapy, microwave and electroporation methods, or how to choose the right method for an individual patient? Diagn Interv Imaging. 2015;96(6):617–624. doi: 10.1016/j.diii.2015.04.007.
2. Jaskolka JD, Asch MR, Kachura JR, *et al*. Needle tract seeding after radiofrequency ablation of hepatic tumors. J Vasc Interv Radiol JVIR. 2005;16(4):485–491. doi: 10.1097/01.RVI.0000151141.09597.5F.

3. Petit A, Hocquelet A, N'kontchou G, *et al.* No-Touch Multi-bipolar Radiofrequency Ablation for the Treatment of Subcapsular Hepatocellular Carcinoma ≤ 5 cm Not Puncturable via the Non-tumorous Liver Parenchyma. Cardiovasc Intervent Radiol. 2020;43(2):273–283. doi: 10.1007/s00270-019-02357-9.

4. Nault J-C, Sutter O, Nahon P, Ganne-Carrié N, Séror O. Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma: State of the art and innovations. J Hepatol. 2018;68(4):783–797. doi: 10.1016/j.jhep.2017.10.004.

5. Lee MW, Kang D, Lim HK, *et al.* Updated 10-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy for single hepatocellular carcinoma < 3 cm: emphasis on association of local tumor progression and overall survival. Eur Radiol. 2020;30(4):2391–2400. doi: 10.1007/s00330-019-06575-0.

6. Kim Y-S, Lee WJ, Rhim H, Lim HK, Choi D, Lee JY. The minimal ablative margin of radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma (> 2 and < 5 cm) needed to prevent local tumor progression: 3D quantitative assessment using CT image fusion. AJR Am J Roentgenol. 2010;195(3):758–765. doi: 10.2214/AJR.09.2954.

7. Liu C-H, Arellano RS, Uppot RN, Samir AE, Gervais DA, Mueller PR. Radiofrequency ablation of hepatic tumours: effect of post-ablation margin on local tumour progression. Eur Radiol. 2010;20(4):877–885. doi: 10.1007/s00330-009-1610-4.

8. Bhardwaj N, Strickland AD, Ahmad F, Atanesyan L, West K, Lloyd DM. A comparative histological evaluation of the ablations produced by microwave, cryotherapy and radiofrequency in the liver. Pathology (Phila). 2009;41(2):168–172. doi: 10.1080/00313020802579292.

9. Tong Y, Yang H, Xu X, *et al.* Effect of a hypoxic microenvironment after radiofrequency ablation on residual hepatocellular cell migration and invasion. Cancer Sci. 2017;108(4):753–762. doi: 10.1111/cas.13191.

10. Huang S, Yu J, Liang P, *et al.* Percutaneous microwave ablation for hepatocellular carcinoma adjacent to large vessels: a long-term follow-up. Eur J Radiol. 2014;83(3):552–558. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.12.015.

11. An C, Li W-Z, Huang Z-M, *et al.* Small single perivascular hepatocellular carcinoma: comparisons of radiofrequency ablation and microwave ablation by using propensity score analysis. Eur Radiol. 2021;31(7):4764–4773. doi: 10.1007/s00330-020-07571-5.

12. Bouda D, Barrau V, Raynaud L, *et al.* Factors Associated with Tumor Progression After Percutaneous Ablation of Hepatocellular Carcinoma: Comparison Between Monopolar Radiofrequency and Microwaves. Results of a Propensity Score Matching Analysis. Cardiovasc Intervent Radiol. 2020;43(11):1608–1618. doi: 10.1007/s00270-020-02549-8.

13. Suwa K, Seki T, Aoi K, *et al.* Efficacy of microwave ablation versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a propensity score analysis. Abdom Radiol N Y. 2021;46(8):3790–3797. doi: 10.1007/s00261-021-03008-9.

14. Vietti Violi N, Duran R, Guiu B, *et al.* Efficacy of microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a randomised controlled phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3(5):317–325. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30029-3.

15. Lee DH, Lee MW, Kim PN, Lee YJ, Park HS, Lee JM. Outcome of No-Touch Radiofrequency Ablation for Small Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Clinical Trial. Radiology. 2021;301(1):229–236. doi: 10.1148/radiol.2021210309.

16. Hocquelet A, Aubé C, Rode A, *et al.* Comparison of no-touch multi-bipolar vs. monopolar radiofrequency ablation for small HCC. J Hepatol. Elsevier; 2017;66(1):67–74. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.010.

17. Galle PR, Forner A, Llovet JM, *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. Elsevier; 2018;69(1):182–236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.

18. Huang J, Yan L, Cheng Z, *et al.* A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. Ann Surg. 2010;252(6):903–912. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181efc656.

19. Chen M-S, Li J-Q, Zheng Y, *et al.* A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. Ann Surg. 2006;243(3):321–328. doi: 10.1097/01.sla.0000201480.65519.b8.

20. Feng K, Yan J, Li X, *et al.* A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2012;57(4):794–802. doi: 10.1016/j.jhep.2012.05.007.

21. Lee HW, Lee JM, Yoon J-H, *et al.* A prospective randomized study comparing radiofrequency ablation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Ann Surg Treat Res. 2018;94(2):74–82. doi: 10.4174/astr.2018.94.2.74.

22. Peng Z-W, Lin X-J, Zhang Y-J, *et al.* Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: a retrospective comparative study. Radiology. 2012;262(3):1022–1033. doi: 10.1148/radiol.11110817.

23. Uhlig J, Sellers CM, Stein SM, Kim HS. Radiofrequency ablation versus surgical resection of hepatocellular carcinoma: contemporary treatment trends and outcomes from the United States National Cancer Database. Eur Radiol. 2019;29(5):2679–2689. doi: 10.1007/s00330-018-5902-4.

24. Kolarich AR, Cabrera R, Hughes SJ, George TJ, Geller BS, Grajo JR. Thermal ablation versus wedge or segmental resection in patients with early stage hepatocellular carcinoma: a population survival analysis. HPB. 2019;21(2):249–257. doi: 10.1016/j.hpb.2018.07.004.

25. Lee GC, Ferrone CR, Vagefi PA, *et al.* Surgical resection versus ablation for early-stage hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort analysis. Am J Surg. 2019;218(1):157–163. doi: 10.1016/j.amjsurg.2018.12.067.

26. Kang TW, Kim JM, Rhim H, *et al.* Small Hepatocellular Carcinoma: Radiofrequency Ablation versus Nonanatomic Resection--Propensity Score Analyses of Long-term Outcomes. Radiology. 2015;275(3):908–919. doi: 10.1148/radiol.15141483.

27. Pan Y-X, Long Q, Yi M-J, *et al.* Radiofrequency ablation versus laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A real world single center study. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol. 2020;46(4 Pt A):548–559. doi: 10.1016/j.ejso.2019.10.026.

28. Mohkam K, Dumont P-N, Manichon A-F, *et al.* No-touch multibipolar radiofrequency ablation vs. surgical resection for solitary hepatocellular carcinoma ranging from 2 to 5 cm. J Hepatol. 2018;68(6):1172–1180. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.014.

29. Pompili M, Francica G, Ponziani FR, Iezzi R, Avolio AW. Bridging and downstaging treatments for hepatocellular carcinoma in patients on the waiting list for liver transplantation. World J Gastroenterol. 2013;19(43):7515–7530. doi: 10.3748/wjg.v19.i43.7515.

30. Agopian VG, Morshedi MM, McWilliams J, *et al.* Complete pathologic response to pretransplant locoregional therapy for hepatocellular carcinoma defines cancer cure after liver transplantation: analysis of 501 consecutively treated patients. Ann Surg. 2015;262(3):536–545; discussion 543-545. doi: 10.1097/SLA.0000000000001384.

31. Habibollahi P, Shamchi SP, Choi JM, *et al.* Association of Complete Radiologic and Pathologic Response following Locoregional Therapy before Liver Transplantation with Long-Term Outcomes of Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study. J Vasc Interv Radiol JVIR. 2019;30(3):323–329. doi: 10.1016/j.jvir.2018.11.037.

32. Montalti R, Mimmo A, Rompianesi G, *et al.* Absence of viable HCC in the native liver is an independent protective factor of tumor recurrence after liver transplantation. Transplantation. 2014;97(2):220–226. doi: 10.1097/TP.0b013e3182a8607e.

33. Shi F, Wu M, Lian S-S, *et al.* Radiofrequency Ablation Following Downstaging of Hepatocellular Carcinoma by Using Transarterial Chemoembolization: Long-term Outcomes. Radiology. 2019;293(3):707–715. doi: 10.1148/radiol.2019181991.

34. Chu HH, Kim JH, Yoon H-K, *et al*. Chemoembolization Combined with Radiofrequency Ablation for Medium-Sized Hepatocellular Carcinoma: A Propensity-Score Analysis. J Vasc Interv Radiol JVIR. 2019;30(10):1533–1543. doi: 10.1016/j.jvir.2019.06.006.

35. Maeda M, Saeki I, Sakaida I, *et al*. Complications after Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Study Involving 9,411 Japanese Patients. Liver Cancer. 2020;9(1):50–62. doi: 10.1159/000502744.

36. Bertot LC, Sato M, Tateishi R, Yoshida H, Koike K. Mortality and complication rates of percutaneous ablative techniques for the treatment of liver tumors: a systematic review. Eur Radiol. 2011;21(12):2584–2596. doi: 10.1007/s00330-011-2222-3.

37. Livraghi T, Meloni F, Solbiati L, Zanus G, Collaborative Italian Group using AMICA system. Complications of microwave ablation for liver tumors: results of a multicenter study. Cardiovasc Intervent Radiol. 2012;35(4):868–874. doi: 10.1007/s00270-011-0241-8.

38. Liang P, Wang Y, Yu X, Dong B. Malignant liver tumors: treatment with percutaneous microwave ablation--complications among cohort of 1136 patients. Radiology. 2009;251(3):933–940. doi: 10.1148/radiol.2513081740.

39. Nakagomi R, Tateishi R, Shiina S, *et al*. Drastically reduced neoplastic seeding related to radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol. 2014;109(5):774–776. doi: 10.1038/ajg.2014.42.

40. Choi D, Lim HK, Kim MJ, *et al*. Liver abscess after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinomas: frequency and risk factors. AJR Am J Roentgenol. 2005;184(6):1860–1867. doi: 10.2214/ajr.184.6.01841860.

41. Cheng RG, Bhattacharya R, Yeh MM, Padia SA. Irreversible Electroporation Can Effectively Ablate Hepatocellular Carcinoma to Complete Pathologic Necrosis. J Vasc Interv Radiol JVIR. 2015;26(8):1184–1188. doi: 10.1016/j.jvir.2015.05.014.

42. Lee EW, Thai S, Kee ST. Irreversible electroporation: a novel image-guided cancer therapy. Gut Liver. 2010;4 Suppl 1:S99–S104. doi: 10.5009/gnl.2010.4.S1.S99.

43. Niessen C, Igl J, Pregler B, *et al*. Factors associated with short-term local recurrence of liver cancer after percutaneous ablation using irreversible electroporation: a prospective single-center study. J Vasc Interv Radiol JVIR. 2015;26(5):694–702. doi: 10.1016/j.jvir.2015.02.001.

44. Gupta P, Maralakunte M, Sagar S, *et al*. Efficacy and safety of irreversible electroporation for malignant liver tumors: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2021;31(9):6511–6521. doi: 10.1007/s00330-021-07742-y.

45. Sugimoto K, Kakimi K, Takeuchi H, *et al*. Irreversible Electroporation versus Radiofrequency Ablation: Comparison of Systemic Immune Responses in Patients with Hepatocellular Carcinoma. J Vasc Interv Radiol JVIR. 2019;30(6):845-853.e6. doi: 10.1016/j.jvir.2019.03.002.

46. Freeman E, Cheung W, Kavnoudias H, Majeed A, Kemp W, Roberts SK. Irreversible Electroporation For Hepatocellular Carcinoma: Longer-Term Outcomes At A Single Centre. Cardiovasc Intervent Radiol. 2021;44(2):247–253. doi: 10.1007/s00270-020-02666-4.

47. Sutter O, Calvo J, N'Kontchou G, *et al*. Safety and Efficacy of Irreversible Electroporation for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma Not Amenable to Thermal Ablation Techniques: A Retrospective Single-Center Case Series. Radiology. 2017;284(3):877–886. doi: 10.1148/radiol.2017161413.

48. Terayama N, Matsui O, Gabata T, *et al*. Accumulation of iodized oil within the nonneoplastic liver adjacent to hepatocellular carcinoma via the drainage routes of the tumor after transcatheter arterial embolization. Cardiovasc Intervent Radiol. 2001;24(6):383–387. doi: 10.1007/s00270-001-0070-2.

49. Miyayama S, Matsui O, Yamashiro M, *et al*. Ultraselective Transcatheter Arterial Chemoembolization with a 2-F Tip Microcatheter for Small Hepatocellular Carcinomas: Relationship Between Local Tumor Recurrence and Visualization of the Portal Vein with Iodized Oil. J Vasc Interv Radiol. Elsevier; 2007;18(3):365–376. doi: 10.1016/j.jvir.2006.12.004.

50. Kim DY, Ryu HJ, Choi JY, *et al*. Radiological response predicts survival following transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35(11):1343–1350. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05089.x.

51. Yamakado K, Miyayama S, Hirota S, *et al*. Hepatic arterial embolization for unresectable hepatocellular carcinomas: do technical factors affect prognosis? Jpn J Radiol. 2012;30(7):560–566. doi: 10.1007/s11604-012-0088-1.

52. Lee K-H, Liapi E, Vossen JA, *et al*. Distribution of iron oxide-containing Embosphere particles after transcatheter arterial embolization in an animal model of liver cancer: evaluation with MR imaging and implication for therapy. J Vasc Interv Radiol JVIR. 2008;19(10):1490–1496. doi: 10.1016/j.jvir.2008.06.008.

53. Monier A, Guiu B, Duran R, *et al*. Liver and biliary damages following transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: comparison between drug-eluting beads and lipiodol emulsion. Eur Radiol. 2017;27(4):1431–1439. doi: 10.1007/s00330-016-4488-y.

54. Guiu B, Chevallier P, Assenat E, *et al*. Idarubicin-loaded Beads for Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma: The IDASPHERE II Single-Arm Phase II Trial. Radiology. Radiological Society of North America; 2019;291(3):801–808. doi: 10.1148/radiol.2019182399.

55. Nicolini A, Martinetti L, Crespi S, Maggioni M, Sangiovanni A. Transarterial chemoembolization with epirubicin-eluting beads versus transarterial embolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol JVIR. 2010;21(3):327–332. doi: 10.1016/j.jvir.2009.10.038.

56. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, *et al*. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. Cardiovasc Intervent Radiol. 2010;33(3):541–551. doi: 10.1007/s00270-009-9750-0.

57. Meyer T, Kirkwood A, Roughton M, *et al*. A randomised phase II/III trial of 3-weekly cisplatin-based sequential transarterial chemoembolisation vs embolisation alone for hepatocellular carcinoma. Br J Cancer. 2013;108(6):1252–1259. doi: 10.1038/bjc.2013.85.

58. Takayasu K, Arii S, Ikai I, *et al*. Overall survival after transarterial lipiodol infusion chemotherapy with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma: propensity score analysis. AJR Am J Roentgenol. 2010;194(3):830–837. doi: 10.2214/AJR.09.3308.

59. Zhang Y, Zhang M, Chen M, *et al*. Association of Sustained Response Duration With Survival After Conventional Transarterial Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. JAMA Netw Open. 2018;1(6):e183213. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.3213.

60. Golfieri R, Bezzi M, Verset G, *et al*. Retrospective European Multicentric Evaluation of Selective Transarterial Chemoembolisation with and without Balloon-Occlusion in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matched Analysis. Cardiovasc Intervent Radiol. 2021;44(7):1048–1059. doi: 10.1007/s00270-021-02805-5.

61. Deschamps F, Solomon SB, Thornton RH, *et al*. Computed analysis of three-dimensional cone-beam computed tomography angiography for determination of tumor-feeding vessels during chemoembolization of liver tumor: a pilot study. Cardiovasc Intervent Radiol. 2010;33(6):1235–1242. doi: 10.1007/s00270-010-9846-6.

62. Miyayama S, Yamashiro M, Hashimoto M, *et al*. Comparison of local control in transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma ≤6 cm with or without intraprocedural monitoring of the embolized area using cone-beam computed tomography. Cardiovasc Intervent Radiol. 2014;37(2):388–395. doi: 10.1007/s00270-013-0667-2.

63. Kudo M, Han K-H, Ye S-L, *et al*. A Changing Paradigm for the Treatment of Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Consensus Statements. Liver Cancer. 2020;9(3):245–260. doi: 10.1159/000507370.

64. Yamakado K, Miyayama S, Hirota S, *et al*. Subgrouping of intermediate-stage (BCLC stage B) hepatocellular carcinoma based on tumor number and size and Child-Pugh grade correlated with prognosis after transarterial chemoembolization. Jpn J Radiol. 2014;32(5):260–265. doi: 10.1007/s11604-014-0298-9.

65. Hung Y-W, Lee I-C, Chi C-T, *et al*. Redefining Tumor Burden in Patients with Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: The Seven-Eleven Criteria. Liver Cancer. 2021;1–12. doi: 10.1159/000517393.

66. Kadalayil L, Benini R, Pallan L, *et al*. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2013;24(10):2565–2570. doi: 10.1093/annonc/mdt247.

67. Chi C-T, Lee I-C, Lee R-C, *et al*. Effect of Transarterial Chemoembolization on ALBI Grade in Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: Criteria for Unsuitable Cases Selection. Cancers. 2021;13(17):4325. doi: 10.3390/cancers13174325.

68. Raoul J-L, Forner A, Bolondi L, Cheung TT, Kloeckner R, de Baere T. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence. Cancer Treat Rev. 2019;72:28–36. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.11.002.

69. Park C, Chu HH, Kim JH, *et al*. Clinical Significance of the Initial and Best Responses after Chemoembolization in the Treatment of Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma with Preserved Liver Function. J Vasc Interv Radiol JVIR. 2020;31(12):1998-2006.e1. doi: 10.1016/j.jvir.2020.04.017.

70. Georgiades C, Geschwind J-F, Harrison N, *et al*. Lack of response after initial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: does it predict failure of subsequent treatment? Radiology. 2012;265(1):115–123. doi: 10.1148/radiol.12112264.

71. Ernst O, Sergent G, Mizrahi D, Delemazure O, Paris JC, L'Herminé C. Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization: comparison of planned periodic chemoembolization and chemoembolization based on tumor response. AJR Am J Roentgenol. 1999;172(1):59–64. doi: 10.2214/ajr.172.1.9888740.

72. Llovet JM, Real MI, Montaña X, *et al*. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. 2002;359(9319):1734–1739. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08649-X.

73. Lencioni R, Llovet JM, Han G, *et al*. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. J Hepatol. 2016;64(5):1090–1098. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.012.

74. Kim BK, Kim SU, Kim KA, *et al*. Complete response at first chemoembolization is still the most robust predictor for favorable outcome in hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2015;62(6):1304–1310. doi: 10.1016/j.jhep.2015.01.022.

75. Lammer J, Malagari K, Vogl T, *et al*. Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study. Cardiovasc Intervent Radiol. 2010;33(1):41–52. doi: 10.1007/s00270-009-9711-7.

76. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, *et al*. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. Br J Cancer. 2014;111(2):255–264. doi: 10.1038/bjc.2014.199.

77. Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. 2016;48(6):571–577. doi: 10.1016/j.dld.2016.02.005.

78. Wu X, Chapiro J, Malhotra A, Kothary N. Comparison of Drug-Eluting Embolics versus Conventional Transarterial Chemoembolization for the Treatment of Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Cost-Effectiveness Analysis. J Vasc Interv Radiol JVIR. 2021;32(1):2-12.e1. doi: 10.1016/j.jvir.2020.09.022.

79. Meyer T, Fox R, Ma YT, *et al*. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2(8):565–575. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30156-5.

80. Kudo M, Han G, Finn RS, *et al*. Brivanib as adjuvant therapy to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. Hepatol Baltim Md. 2014;60(5):1697–1707. doi: 10.1002/hep.27290.

81. Kudo M, Cheng A-L, Park J-W, *et al*. Orantinib versus placebo combined with transcatheter arterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENTAL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3(1):37–46. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30290-X.

82. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind J-FH. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. Hepatol Baltim Md. 2016;64(1):106–116. doi: 10.1002/hep.28453.

83. Shim JH, Park J-W, Choi J-I, Kim H-B, Lee WJ, Kim C-M. Does postembolization fever after chemoembolization have prognostic significance for survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma? J Vasc Interv Radiol JVIR. 2009;20(2):209–216. doi: 10.1016/j.jvir.2008.10.021.

84. Song SY, Chung JW, Han JK, *et al*. Liver abscess after transcatheter oily chemoembolization for hepatic tumors: incidence, predisposing factors, and clinical outcome. J Vasc Interv Radiol JVIR. 2001;12(3):313–320. doi: 10.1016/s1051-0443(07)61910-1.

85. Garin E, Rolland Y, Pracht M, *et al*. High impact of macroaggregated albumin-based tumour dose on response and overall survival in hepatocellular carcinoma patients treated with 90 Y-loaded glass microsphere radioembolization. Liver Int Off J Int Assoc Study Liver. 2017;37(1):101–110. doi: 10.1111/liv.13220.

86. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, *et al*. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2011;140(2):497-507.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2010.10.049.

87. Salem R, Gordon AC, Mouli S, *et al*. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. 2016;151(6):1155-1163.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.08.029.

88. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, *et al*. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: A European evaluation. Hepatology. 2011;54(3):868–878. doi: 10.1002/hep.24451.

89. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, *et al*. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(12):1624–1636. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30683-6.

90. Ricke J, Klümpen HJ, Amthauer H, *et al*. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2019;71(6):1164–1174. doi: 10.1016/j.jhep.2019.08.006.

91. Hermann A-L, Dieudonné A, Ronot M, *et al*. Relationship of Tumor Radiation-absorbed Dose to Survival and Response in Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Radioembolization with 90Y in the SARAH Study. Radiology. 2020;296(3):673–684. doi: 10.1148/radiol.2020191606.

92. Garin E, Tselikas L, Guiu B, *et al*. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6(1):17–29. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30290-9.

93. Abouchaleh N, Gabr A, Ali R, *et al*. 90Y Radioembolization for Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Thrombosis: Long-Term Outcomes in a 185-Patient Cohort. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2018;59(7):1042–1048. doi: 10.2967/jnumed.117.199752.

94. Salem R, Johnson GE, Kim E, *et al.* Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. Hepatol Baltim Md. 2021;74(5):2342–2352. doi: 10.1002/hep.31819.

95. Gabr A, Kulik L, Mouli S, *et al.* Liver Transplantation Following Yttrium-90 Radioembolization: 15-Year Experience in 207-Patient Cohort. Hepatology. John Wiley & Sons, Ltd; 2021;73(3):998–1010. doi: 10.1002/hep.31318.

96. Edeline J, Lenoir L, Boudjema K, *et al.* Volumetric Changes after 90Y Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: An Option to Portal Vein Embolization in a Preoperative Setting? Ann Surg Oncol. 2013;20(8):2518–2525. doi: 10.1245/s10434-013-2906-9.

97. Allimant C, Deshayes E, Kafrouni M, *et al.* Hepatobiliary Scintigraphy and Glass 90Y Radioembolization with Personalized Dosimetry: Dynamic Changes in Treated and Nontreated Liver. Diagn Basel Switz. 2021;11(6):931. doi: 10.3390/diagnostics11060931.

98. Alem Z, Murray TE, Egri C, *et al.* Treatment response assessment following transarterial radioembolization for hepatocellular carcinoma. Abdom Radiol N Y. 2021;46(8):3596–3614. doi: 10.1007/s00261-021-03095-8.

99. Lee JS, Choi HJ, Kim BK, *et al.* The Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Yield a More Accurate Prognoses Than the RECIST 1.1 in Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Radioembolization. Gut Liver. 2020;14(6):765–774. doi: 10.5009/gnl19197.

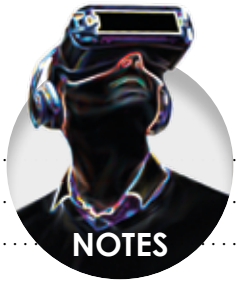
100. Seyal AR, Gonzalez-Guindalini FD, Arslanoglu A, *et al.* Reproducibility of mRECIST in assessing response to transarterial radioembolization therapy in hepatocellular carcinoma. Hepatol Baltim Md. 2015;62(4):1111–1121. doi: 10.1002/hep.27915.

101. Riaz A, Kulik L, Lewandowski RJ, *et al.* Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with internal radiation using yttrium-90 microspheres. Hepatol Baltim Md. 2009;49(4):1185–1193. doi: 10.1002/hep.22747.

5.

Les cinq points forts

- Les procédures d'ablation thermique sont la meilleure option de traitement curatif pour les patients atteints de CHC (stade BCLC 0 ou A) qui ne peuvent pas bénéficier de résection chirurgicale ou de transplantation hépatique.
- Le choix entre chirurgie et thermoablation sera discuté en RCP et dépend des co-morbidités, de la fonction hépatique, de la localisation et de la taille de la lésion, du projet éventuel de transplantation hépatique et de la technique de thermoablation utilisée.
- La chimio embolisation artérielle est réservée à des lésions nodulaires hypervasculaires peu nombreuses et peu volumineuses, afin d'assurer au mieux le contrôle local et préserver sur le long terme la fonction hépatique.
- L'électroporation est un traitement sûr et efficace pour le CHC non résécable, avec de très bons taux de réponse complète et de survie sans progression tumorale, pour des lésions contre indiquées pour la thermoablation en raison de leur situation anatomique.
- La radiothérapie sélective interne (radio-embolisation) est utilisée en cas de CHC avancé de grande taille ou avec envahissement portal, n'excédant pas 60 % du volume hépatique si la fonction hépatique est conservée. La technique de dosimétrie personnalisée est conseillée.


NOTES

Maladies kystiques hépatiques non infectieuses

Vincent DI MARTINO

Service d'hépatologie et de soins intensifs digestifs - CHU J Minjoz - 25000 BESANÇON
vdimartino@chu-besancon.fr

Remerciements (sélection bibliographique, données iconographiques et révision critique) : Paul CALAME, service d'imagerie Médicale, CHU J Minjoz, 25000 Besançon, France

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les manifestations cliniques et biologiques des maladies kystiques du foie
- Connaître leurs critères diagnostiques
- Connaître le bilan à effectuer selon le diagnostic
- Connaître leurs complications et leur prise en charge

LIEN D'INTÉRÊTS

Aucun

MOTS-CLÉS

Kystes biliaires ; polykystose hépatique ; maladie de Caroli ; Hamartomes ; Tumeurs mucineuses kystiques.

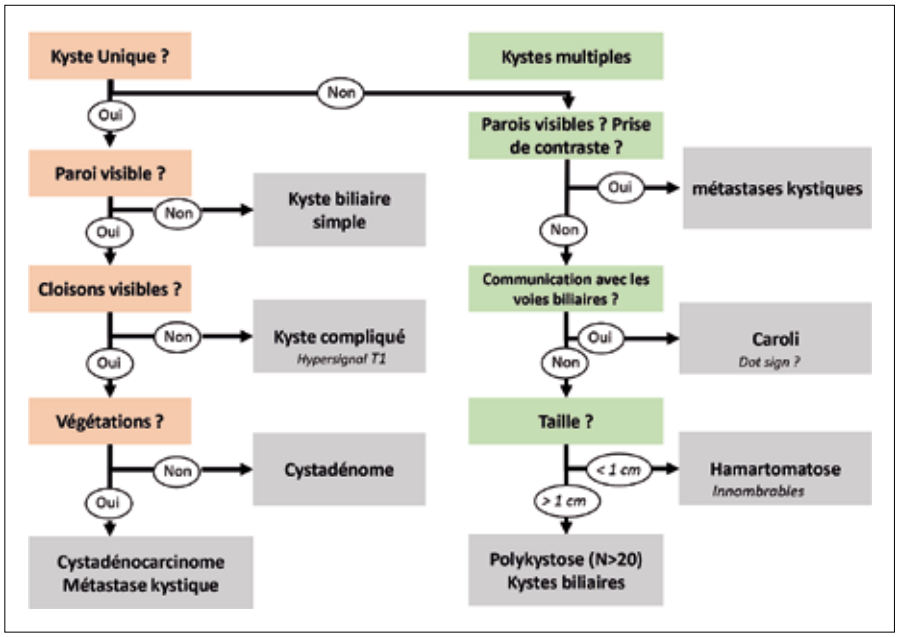
ABRÉVIATIONS

ACE Antigène carcino-embryonnaire
ALG 8 : Alpha-1,3-Glucosyltransferase
AMPc : Adénosine monophosphate cyclique
APC : adenomatous polyposis coli
AUDC : Acide Ursodésoxycholique
AUROC : Area Under the Receiver Operating Characteristics curve
Ca 19-9 : Cancer antigen 19-9
Ca 72-4 : Cancer antigen 72-4
CK : cytokératine
CPRE : Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique
FDG : Fluorodésoxyglucose
GANAB : neutral alpha-glucosidase AB
GGT : gamma-glutamyl transpeptidase
GIST : Tumeurs stromales gastro-intestinales
GluIIβ : Glucosidase IIβ
IGF-1 : insulin growth factor 1
IRM : imagerie par résonnance magnétique
LRP5 : Low-density lipoprotein receptor-related protein 5
mTOR : mechanistic target of rapamycin
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PC1 : polycystine 1
PC2 : polycystine 2
PET-scan : tomographie à émission de positrons
PKD1 : gène codant pour la polycystine 1
PKD2 : gène codant pour la polycystine 2
PKH : polykystose hépatique
PKHAD : polykystose hépatique autosomique dominante
PKHD1 : gène codant pour la fibrocystine
PKRAD : polykystose rénale autosomique dominante
PKRAR : polykystose rénale autosomique récessive
PRKCSH : Protein Kinase C Substrate 80K-H
PTEN : Phosphatase and tensin homolog
SEC63/SEC61B : gènes codant pour des protéines transmembranaires du réticulum endoplasmique
TIPS : transjugukar Intrahepatic Portosystemic Shunt
TMK : tumeurs mucineuses kystiques
TPI : tumeurs papillaires intracanalaires
UH : Unités Houndsfield
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Introduction

Les kystes hépatiques sont fréquemment rencontrés en pratique clinique quotidienne. Ils rassemblent un groupe de lésions hétérogènes qui varient en fonction de leur pathogenèse, leur présentation clinique, leur aspect en imagerie, et leur gravité potentielle. Les kystes hépatiques bénins sont heureusement les plus fréquents, mais d'autres lésions, parfois difficiles à distinguer d'un kyste simple, peuvent être malignes, voire engager le pronostic vital. Plusieurs classifications des kystes hépatiques sont disponibles dans la littérature ; la plus répandue sépare les kystes hépatiques d'origine infectieuse et non infectieuse et, par extension, les kystes d'origine parasitaire et non parasitaire du foie, car les abcès à pyogènes, habituellement faciles à diagnostiquer du fait de leur présentation clinique et morphologique, sont souvent exclus des algorithmes diagnostiques. Cette mise au point concerne uniquement les lésions kystiques non parasitaires. Pour chacune d'entre elles sont communiquées les hypothèses physiopathologiques, les données épidémiologiques, l'histoire naturelle (en particulier le risque de transformation maligne), le traitement et, bien sûr les clés du diagnostic radiologique. Ces dernières sont résumées et simplifiées, dans la figure 1, qui concerne les lésions fréquemment évoquées dans les discussions diagnostiques. En dehors des kystes biliaires simples, qui dans leur présentation typique, peuvent être diagnostiqués par une simple échographie abdominale, toutes les autres lésions nécessitent la réalisation d'un scanner ou d'une

Figure 1 : Aide-mémoire simplifié d'orientation diagnostique en imagerie devant la découverte d'un kyste hépatique



Seules les principales lésions kystiques sont répertoriées.

imagerie par résonance magnétique (IRM), soit pour leur caractérisation (ce qui nécessite alors toujours une injection de produit de contraste), soit pour l'estimation volumétrique du parenchyme hépatique épargné (cas de la polykystose hépatique). Dans certaines situations diagnostiques ambiguës, ou pour guider la discussion thérapeutique, d'autres outils peuvent être utiles comme l'échographie de contraste, le PET-scan, la ponction du liquide intra kystique, ou la biopsie, et méritent d'être évoqués. Un résumé des connaissances sur le diagnostic génétique des polykystoses et son futur intérêt clinique est aussi inclus dans cette mise au point.

Kystes biliaires

Les kystes biliaires simples sont actuellement les plus fréquentes des formations kystiques hépatiques. Ils peuvent être localisés partout dans le foie. L'appellation de « kyste biliaire », justifiée par la présence d'un épithélium analogue à celui des canaux biliaires, est toujours la plus utilisée, bien que jugée inopportune compte tenu de l'absence de communication de ces kystes avec les voies biliaires. L'appellation « kyste simple », proposée dès les années 1980, bien que plus adaptée pour bien les distinguer des authentiques dilatations kystiques des voies biliaires du syndrome de Caroli et de la fibrose hépatique congénitale (1), reste peu utilisée en France.

Caractéristiques anatomopathologiques

Le kyste biliaire se définit comme une cavité unique, contenant un liquide séreux, limpide ou citrin, pauvre en éléments cellulaires, et ne communiquant pas avec les voies biliaires intrahépatiques (2). Il est bordé d'un épithélium cubique ou cylindrique analogue à celui des canaux biliaires. La composition du liquide intracavitaire est proche de celle de la fraction de secrétion biliaire indépendante des sels biliaires : même concentration hydroélectrolytique, faible concentration en protéines, présence d'IgA sécrétoires et de gamma GT à des taux supérieurs aux concentrations sériques. Il n'existe aucun transfert de grosse molécule entre le sang et le liquide intrakystique. Ces caractéristiques du liquide intrakystique permettent de distinguer les kystes simples des kystes biliaires communicants et des néoplasies kystiques. Fait remarquable, le liquide des kystes biliaires est riche en ACE dans 66 % des cas et riche en Ca19-9 dans 88 % des cas (3).

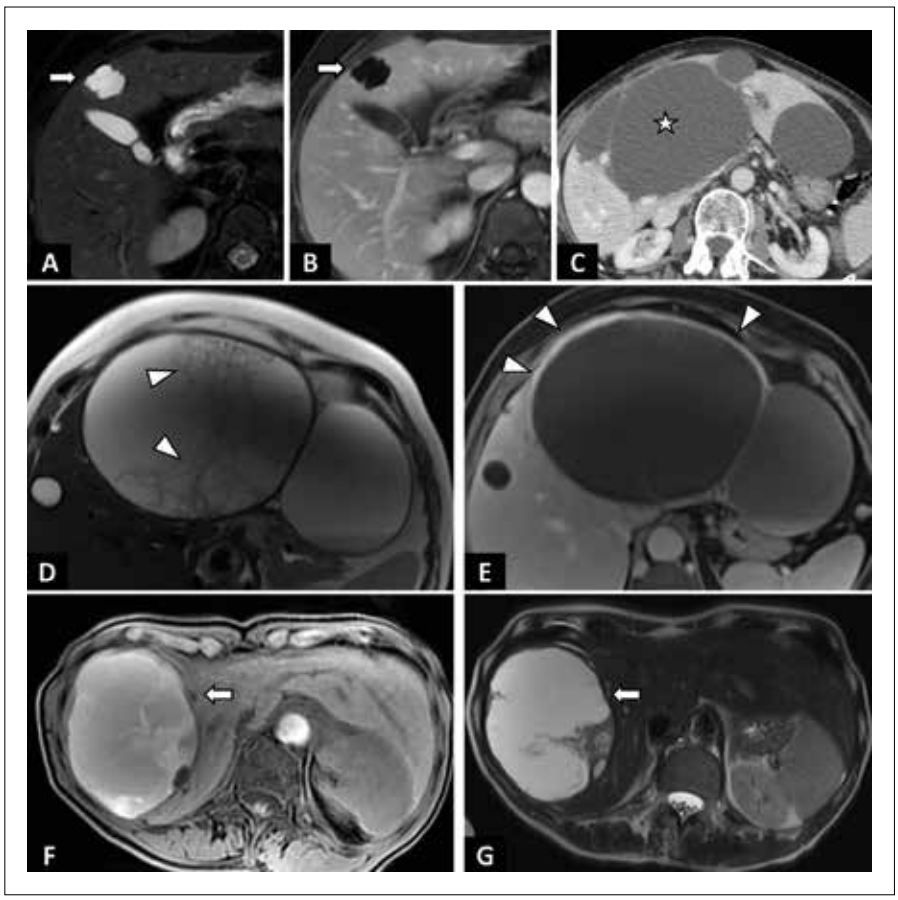
Histoire naturelle

L'origine des kystes biliaires n'est pas clairement élucidée. Elle est probablement congénitale, et l'hypothèse la plus communément admise est la dilatation kystique d'une voie biliaire aberrante, ou d'un microhamartome (*cf. infra*). Des microhamartomes ont en effet été décrits associés aux kystes biliaires dans des séries autopsiques, alors fréquemment retrouvés dans la paroi des kystes ou à distance, dans les espaces portes. Ces microhamartomes sont constitués d'un sac épithélial en continuité avec les travées hépatocytaires, mais sans communication canalaire.

L'histoire naturelle des kystes simples reste imparfaitement connue. Cette méconnaissance est influencée par les circonstances de diagnostic (le plus souvent fortuites) et la recommandation, justifiée, de ne pas entreprendre de suivi morphologique chez les patients atteints de kystes biliaires. Avant le développement des explorations morphologiques actuelles, les kystes simples du foie étaient considérés comme rares. En fait, Leur prévalence est de 2 à 5 % dans les séries échographiques (1,4) et peut même atteindre 18 % dans les séries tomodensitométriques (5), probablement parce que le scanner permet de mieux distinguer des kystes de petite taille ou de localisation plus difficile à visualiser en échographie. Certaines données concernant les kystes simples semblent toutefois admises : leur caractère exceptionnel avant l'âge de 10 ans, leur fréquence croissante avec l'âge avec un pic compris entre 50 et 60 ans, et la prédominance féminine (*sex ratio* : 1,5 à 4/1), encore plus marquée pour les kystes volumineux et symptomatiques (1). Dans 30 % des cas, on retrouve plusieurs kystes et plus rarement de multiples kystes qui peuvent faire évoquer le diagnostic de polykystose hépatique, voire de polykystose hépato-rénale, lorsque les reins sont le siège de quelques kystes banaux. Il n'existe aucune localisation préférentielle. Les kystes découverts à l'échographie mesurent en général moins de 3 cm. Ils peuvent exceptionnellement être de taille spectaculaire, jusqu'à 40 cm, ou contenir plus de 10 litres de liquide. Les kystes de grande taille sont plus susceptibles d'être symptomatiques ou de se compliquer.

Au cours du temps, les kystes biliaires augmentent de taille dans moins de 20 % des cas. Les facteurs susceptibles d'influencer le développement des kystes restent mal connus. Ils

Figure 2 : Exemples de kystes biliaires simples et compliqués



A–C : Kyste biliaire simple. A. IRM en séquence axiale T2 avec saturation de la graisse. Kyste biliaire en hypersignal T2 liquidien de contours polylobés (flèche). **B.** IRM en séquence axiale T1 après injection de gadolinium au temps portal. Absence de rehaussement pariétal (flèche). **C.** Scanner abdominal après injection de contraste au temps portal montrant des lésions hypodenses kystiques (étoile), bien limitées, sans paroi du segment IV et du lobe gauche.

D–E : Kyste biliaire infecté chez une patiente de 63 ans révélé par des douleurs fébriles de l'hypochondre droit. Aspects IRM. D. IRM en séquences axiales T2. Lésion kystique du segment IV à paroi épaisse et de contenu hétérogène (tête de flèche). **E.** IRM en séquence axiale T1 après injection de gadolinium au temps portal. Prise de contraste de la paroi du kyste biliaire en rapport avec l'infection kystique.

F–G : Kyste biliaire hémorragique chez une patiente de 76 ans révélé par des douleurs de l'hypochondre droit. Aspects IRM. F. IRM en séquence axiale T1 avec saturation de la graisse. Lésion kystique du foie droit en hypersignal T1 spontané en rapport avec l'hémorragie. **G.** IRM en séquence axiales T2 montrant un contenu hétérogène du kyste hépatique en rapport avec l'hémorragie. *(P. Calame, CHU Besançon)*

pourraient impliquer la sécrétine, qui stimule la sécrétion des canaux biliaires, en lien avec une influence hormonale suggérée par la nette prédominance féminine, similaire à ce qui est clairement établi au cours de la polykystose hépatique (*cf. infra*). Le mécanisme n'a toutefois pas été élucidé.

Diagnostic morphologique

Dans la très grande majorité des cas, les kystes biliaires sont asymptomatiques et de découverte fortuite. L'aspect échographique correspond à une zone anéchogène, ronde, à limite nette sans paroi individualisable, avec un renforcement postérieur des échos. Les signes négatifs importants pour le diagnostic sont l'absence de cloisonnement interne, d'image endokystique et de calcification, même si ces éléments peuvent être exceptionnellement présents, produisant alors des situations trompeuses (tableau 1). En dehors de ces situations, de complications ou de contexte particulier, l'échographie représente le seul examen morphologique nécessaire et suffisant pour poser le diagnostic (1). Au scanner (figure 2C), les kystes biliaires sont des lésions arrondies, hypodenses, sans modification de densité (20 UH) après injection de produit de contraste. En cas de stéatose hépatique marquée, les kystes biliaires peuvent être difficiles à individualiser (6). En IRM (figures 2A,2B), le kyste biliaire est homogène, hypointense en T1 et fortement hyperintense en T2, comme toutes les lésions liquidiennes.

Tableau 1: Principales situations pièges rencontrées dans l'examen morphologique des kystes biliaires

Images pièges	Explications possibles	Éléments rétablissant le diagnostic
image d'allure solide dans le kyste ou sur sa paroi	1 Hémorragie intrakystique 2 Infection du kyste 3 Rupture pariétale	1 Sédiment déclive (écho) hyperintense en T1 (IRM) 2 Epaississement pariétal / liquide trouble à la ponction 3 Epanchement péri-hépatique ; élément serpigineux intrakystique (TDM) mobile (echo) correspondant à la paroi rompue
Présence de cloisons (aspect évocateur de cystadénome), kyste d'allure remaniée	1 Plusieurs kystes accolés 2 Remaniements hémorragiques 3 Remaniements post sclérose	1 *Absence* d'épaississement pariétal, de végétation, de prise de contraste des parois ou des cloisons, de dilatation biliaire péri-lésionnelle, d'activité au PET scan. *Présence* d'indentation des parois en regard des cloisons 2 Idem + Signal hyper T1 de la/des pseudo-cloisons 3 Anamnèse
Calcification pariétale	1 Remaniement post hémorragique ?	1 Absence d'épaississement pariétal, de périkyste, de membrane proligère ou de vésicules filles évoquant un kyste hydatique 1 Absence de bourgeon charnu ou de réhaussement après injection évoquant une lésion néoplasique 1 Absence de cloison évoquant un cystadénome

Complications

Les complications sont rares et concernent préférentiellement les kystes de grande taille (6). On distingue, par ordre décroissant de fréquence :

- La gêne douloureuse provoquée par un kyste volumineux mettant en tension la capsule de Glisson. Une ponction évacuatrice échoguidée peut avoir un intérêt pour imputer les douleurs au kyste lorsqu'elle entraîne une disparition des douleurs.

- les compressions des organes de voisinage (fréquence : 3 à 9 %) : digestive (gastroduodénale), vasculaire (pouvant être responsable d'un syndrome cave inférieur ou d'une hypertension portale), rénale, ou biliaire. La compression de la convergence biliaire par un volumineux kyste centro-hépatique, entraînant un ictère cholestatique réversible après évacuation du kyste, parfois révélée par une angiocholite, est la compression mécanique la plus fréquente.

- l'hémorragie intrakystique (fréquence : 2 à 5 % ; figures 2F, 2G). Elle est révélée par une douleur de l'hypochondre droit et une augmentation du volume kystique. À l'échographie, il existe un contenu hétérogène et mobile au sein du kyste et, parfois, lors de la lyse du caillot, des cloisons et des végétations peuvent être visibles. Le diagnostic différentiel entre le kyste biliaire hémorragique et le cystadénome est alors particulièrement difficile (4). Il nécessite la réalisation d'une IRM qui visualisera un hypersignal en T1 affirmant la composante hématique (figure 2F), un signal T2 hétérogène (figure 2G) ou simplement plus intense que celui des autres kystes biliaires non compliqués éventuellement présents, et surtout l'absence de prise de contraste de la paroi et des cloisons.

- l'infection bactérienne (1 % des cas ; figures 2D, 2E). Elle peut être iatrogène ou spontanée. Sa présentation clinique et morphologique mime celle d'un abcès hépatique et justifie sans doute la recherche d'une porte d'entrée digestive lorsque une entérobactérie est en cause (cas le plus fréquent).

- Les ruptures pariétales sont exceptionnelles et brutales. Elles peuvent se faire dans la cavité péritonéale, les voies biliaires ou le duodénum, et sont volontiers provoquées par une hémorragie intrakystique. Une rupture intrapéritonéale survenant chez une femme sous contraception œstroprogestative peut faire évoquer à tort le diagnostic de rupture d'adénome hépatique hémorragique.

Traitement

Les kystes biliaires non compliqués ne justifient aucun traitement ni aucun suivi morphologique. L'intérêt d'un suivi morphologique ou d'un traitement préventif des kystes biliaires de grande taille n'a, en particulier, jamais été démontré (2).

La simple ponction évacuatrice a surtout un intérêt diagnostique, son effet n'étant que temporaire du fait de la persistance de l'épithélium sécrétant du kyste. Elle reste essentielle, isolée ou associée à un drainage écho-guidé, dans le traitement des kystes infectés. Dans les autres situations, les deux traitements utilisés sont le traitement radiologique interventionnel percutané, associant l'aspiration du liquide kystique à l'injection d'un produit sclérosant (éthanol, tétracycline, polidocanol ou sérum salé hypertonique), ou le traitement chirurgical (2). La sclérothérapie vise à tarir la sécrétion du kyste par destruction de l'épithélium cavitaire. Après aspiration complète du liquide, le produit sclérosant (le plus souvent l'alcool à 95°) est injecté et laissé en place 20 minutes avant d'être réaspiré (7). Cette méthode a longtemps été considérée comme contre-indiquée en cas de kystes hémorragiques, avant qu'une étude française n'affirme son innocuité et son efficacité comparables en présence ou non d'un contingent hémorragique intra-kystique (8). Les deux inconvénients de cette méthode sont le risque de douleurs lors de l'injection, et de récidive des symptômes à distance du traitement. Une revue systématique récente de 588 kystes biliaires symptomatiques traités par sclérothérapie chez 526 patients avec un suivi médian de 20 mois a documenté une diminution des symptômes dans plus de 72 % des cas et leur disparition complète dans plus de 50 % des cas, ce qui était interprété comme un excellent résultat (7). Dans une méta-analyse de données individuelles rassemblant 86 patients, le seul facteur prédictif d'efficacité à long terme sur les symptômes en analyse multivariée était la réduction du volume du kyste traité mesurée à 6 mois : en cas de disparition des symptômes, la réduction du diamètre à 6 mois était de 79 %, *versus* 63 % en cas de diminution et 50 % en cas de persistance des symptômes (9).

Le traitement chirurgical consiste en une fenestration ou marsupialisation du kyste au sein de la cavité péritonéale (10). Elle consiste en la résection chirurgicale de la partie saillante du kyste, dont le fond est recouvert de séreuse. La chirurgie laparoscopique est privilégiée, sauf pour les kystes de localisation postérieure, profonde, ou les kystes compliqués du fait des remaniements de la paroi kystique. La kystectomie totale est justifiée en cas de doute diagnostique avec un cystadénome. Une résection hépatique réglée est exceptionnellement nécessaire et réservée à la découverte d'une tumeur intrakystique, aux hémorragies difficiles à contrôler, aux kystes centro-hépatiques, ou aux volumineux kystes du lobe gauche (11). Après fenestration, la persistance ou la récidive de symptômes ne sont pas rares et ne seraient pas moins fréquentes que ce qui est observé après sclérothérapie, contrairement à ce qui a été rapporté par certains (10). C'est ce que suggère une revue systématique récente rapportant le suivi à 2 ans de 736 patients, dont 471 traités chirurgicalement. La persistance des symptômes était observée dans 3,5 % des cas après sclérothérapie, 2,1 % des cas après chirurgie laparoscopique, et 4,2 % après chirurgie conventionnelle. Compte tenu d'une morbidité plus élevée en cas de chirurgie comparée au traitement percutané, les auteurs recommandaient de réserver la chirurgie aux échecs du traitement percutané (12). Cette recommandation restera toutefois discutable tant qu'aucune randomisée comparant ces deux stratégies thérapeutiques n'aura été réalisée. On ne peut en effet éliminer l'influence d'un biais de publication dans les données actuellement disponibles dans la littérature.

Hamartomes

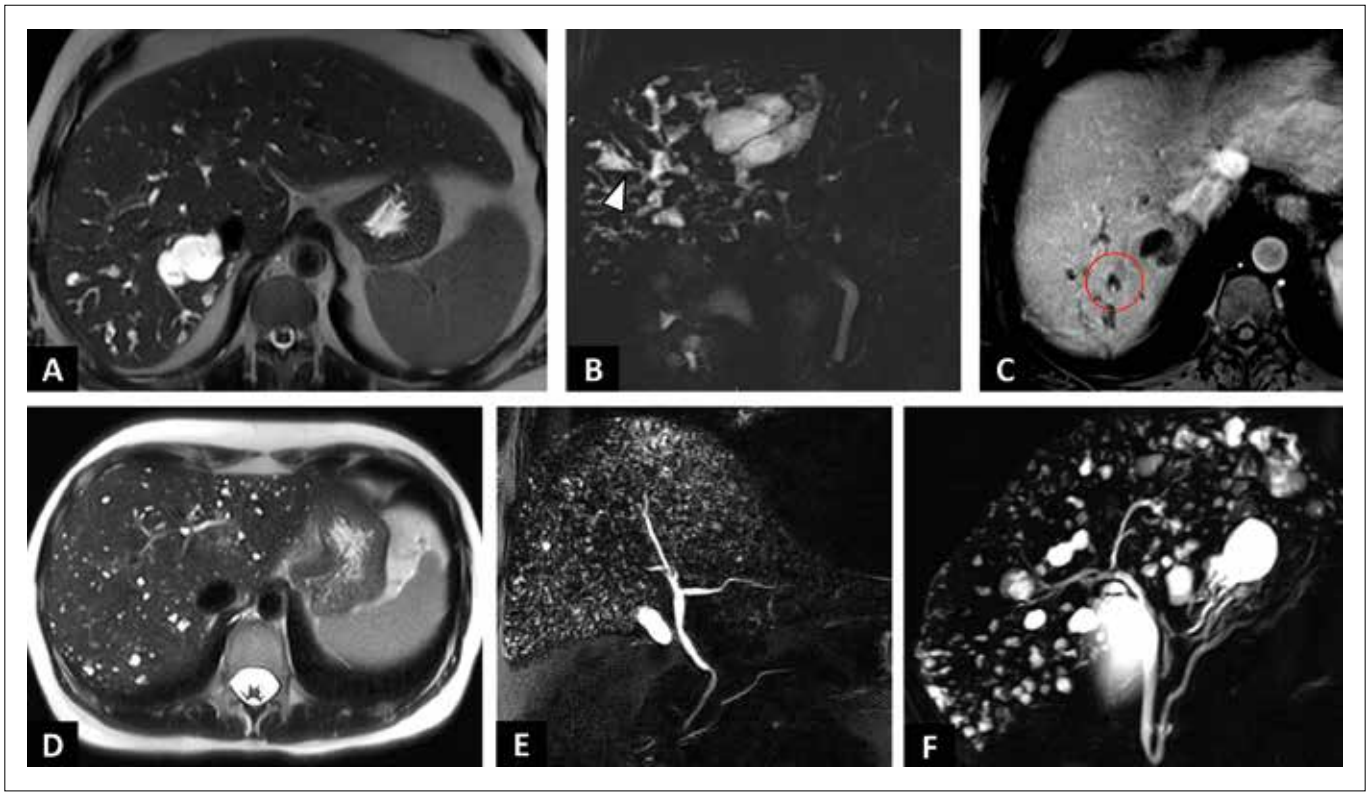
Les hamartomes, également appelés complexes de Von Meyenburg, hamartomes biliaires ou microhamartomes biliaires, sont de petits nodules non encapsulés (généralement < 5 mm), bien circonscrits, constitués de voies biliaires de forme irrégulière, souvent dilatées, bordées par un épithélium cubique bas, enchâssé dans un stroma collagène dense (13). On pense que les hamartomes sont la conséquence d'un remodelage interrompu de la plaque ductale au cours de la phase tardive, lorsque se produit le développement des voies biliaires intrahépatiques de petite taille, et qu'ils sont généralement adjacents aux zones portales. Les hamartomes biliaires constituent la variante la plus fréquente de la maladie hépatique fibropolykystique, survenant chez environ 0,6 % à 2,8 % de la population générale. Les hamartomes peuvent être associés à des kystes biliaires simples, une polykystose rénale, une fibrose hépatique congénitale et/ ou une Maladie de Caroli. Cliniquement, cette affection bénigne reste asymptomatique au cours de la vie et ne nécessite aucune prise en charge ni confirmation histologique chez les patients présentant une présentation d'imagerie typique.

Imagerie

Les hamartomes sont fréquemment découverts de façon fortuite lors d'examens d'imagerie réalisés pour d'autres raisons. Ils se présentent le plus souvent sous la forme de petites lésions kystiques (moins de 1 cm), nettement délimitées et de taille globalement uniforme, dispersées dans tout le parenchyme hépatique. Ils sont le plus souvent très nombreux. On parle alors d'hamartomatose. À l'examen échographique, les petits hamartomes sont généralement échogènes. Les hamartomes millimétriques ne peuvent pas être identifiés comme tels et sont généralement interprétés comme une échostructure hépatique hétérogène diffuse. Les hamartomes supracentimétriques peuvent apparaître hypoéchogènes ou anéchogènes avec une image « en queue de comète » qui correspond à un artéfact de réverbération des petits kystes et peuvent être interprétées à tort comme des calculs intrahépatiques. Au scanner, les complexes de Von Meyenburg apparaissent comme de multiples lésions hypodenses, qui ne se réhaussent pas après injection de produit de contraste. L'IRM (figures 3D, 3E, 3F), met en évidence des lésions clairement délimitées qui apparaissent hypointenses en T1 et nettement hyperintenses en T2, formant alors un aspect caractéristique de « ciel étoilé » ou de « tempête de neige » en T2. Les voies biliaires intra- et extrahépatiques ne sont généralement pas dilatées et ne communiquent pas avec les kystes (6).

Les hamartomes peuvent être difficiles à caractériser en raison de leur petite taille. Le diagnostic différentiel avec des métastases hépatiques multiples

Figure 3 : Anomalies de la plaque ductale



A–C : Syndrome de Caroli chez un patient de 47 ans découvert à l'occasion d'un épisode d'angiocholite. A. IRM en séquence axiale T2 montrant des lésions kystiques hépatiques en hypersignal T2 liquidien, communiquant avec les voies biliaires. **B.** Séquences de cholangio-IRM en 2D radiaires. Dilatations kystiques des voies biliaires en doigt de gants (tête de flèche) sans sténose à l'origine des dilatations. **C.** IRM en séquence axiale T1 après injection de gadolinium au temps portal. « dot sign » (cercle rouge) correspondant à la visualisation d'un vaisseaux porte au sein d'un kyste hépatique.

D–F : Exemples d'hamartomatoses biliaires. D. IRM en séquence axiale T2. Innombrables lésions kystiques en hypersignal T2 infracentimétriques de l'ensemble des segments hépatiques. **E.** Séquences de cholangio-IRM en 2D radiaires. Innombrables lésions kystiques hépatiques millimétriques réalisant un aspect en « ciel étoilé ». **F.** Séquences de cholangio-IRM en 2D radiaires. Multiples lésions kystiques hépatiques de plus grosse taille en rapport avec des hamartomes biliaires.

de petite taille est rarement résolu à l'échographie seule, ce qui justifie le recours à une imagerie en coupe, où la taille uniforme des kystes et l'absence de toute prise de contraste lésionnelle rétabliront facilement le diagnostic. On a toutefois décrit la possibilité d'un réhaussement nodulaire mural partiel après injection de contraste. Cela dépend de la nature du stroma péri-kystique et de la présence d'une branche porte anormale. En cas de contexte carcinologique, un recours à la biopsie, bien que de rentabilité médiocre compte tenu de la petite taille des lésions, peut alors être tenté, et un suivi morphologique indispensable (14).

Histoire naturelle

Les complications des hamartomes sont extrêmement rares. Un seul cas de transplantation hépatique pour des angiocholites à répétition attribuées, peut-être à tort, à des hamartomes a été rapporté (15) et la survenue de complications liées à la fibrose hépatique congénitale possiblement associée n'a pas été spécifiquement décrite chez les patients atteints d'hamartomes. Les hamartomes sont généralement considérés comme bénins, mais plusieurs cas cliniques ont suggéré qu'il existait un risque de transformation en cholangiocarcinome (13). Certaines observations histologiques des pièces d'exerèse, particulièrement convaincantes, ont décrit la transition sans perte de continuité entre l'épithélium bénin, une transformation épithéliale hyperplasique, dysplasique, et une progression adjacente vers un carcinome invasif (16,17). Ce phénomène a été corroboré par des analyses moléculaires documentant la présence des mêmes mutations entre le cholangiocarcinome et les hamartomes (18). Les changements génétiques moléculaires spécifiques pour la transformation des hamartomes en cholangiocarcinome n'ont pas été définitivement établis. Contrairement aux adénomes des voies biliaires, les mutations BRAF observées dans certains cholangiocarcinomes intrahépatiques ne sont pas présentes dans les complexes de Von Meyenburg (13). Des études récentes ont suggéré que des changements génétiques séquentiels étaient nécessaires à la transformation des hamartomes bénins en cholangiocarcinome invasif. Dans l'étude portant sur deux patients atteints d'hamartomatose associée à un cholangiocarcinome qui a fourni la première démonstration moléculaire de l'association entre ces deux lésions, la perte d'hétérozygotie au niveau de 20 loci clés avait été examinée au sein du cholangiocarcinome, des hamartomes éloignés de la tumeur, et des lésions intermédiaires où était observée la transition de l'hamartome vers le cholangiocarcinome. Pour certains loci, une même perte d'hétérozygotie était ainsi observée dans les hamartomes et les cholangiocarcinomes. Elle affectait les oncogènes p16, p53, APC et PTEN, bien connus pour être impliqués dans le développement du cholangiocarcinome (18).

Ces données histologiques et moléculaires récentes justifient en pratique clinique la surveillance morphologique régulière des patients atteints d'hamartomes. À la lumière de ces données, la survenue d'un ictère, d'une augmentation de l'alpha fœtoprotéine, ou d'une image intrakystique chez un patient porteur d'hamartomes doit faire craindre l'apparition d'un cholangiocarcinome et poser l'indication d'une résection chirurgicale (19).

Maladie de Caroli

La maladie de Caroli est une maladie congénitale bénigne, caractérisée par une dilatation kystique segmentaire uni ou bilobaire des voies biliaires intrahépatiques. Sa description a été faite en 1958 par Jacques Caroli. Son incidence est estimée à 1/1 000 000. Elle touche autant les hommes que les femmes, et plus de 80 % des cas sont diagnostiqués avant l'âge de 30 ans.

Il existe deux formes de la maladie, l'une associée à une fibrose hépatique congénitale, aussi appelée syndrome de Caroli, et l'autre, simple, survenant seule. La forme simple serait moins fréquente et associée à une atteinte plus focalisée. La maladie de Caroli s'accompagne d'une incidence accrue de lithiase biliaire, d'angiocholites et d'abcès du foie. L'absence de cirrhose lors du diagnostic est habituelle. Une hypertension portale secondaire à la fibrose hépatique congénitale peut en revanche déjà être présente. La maladie de Caroli peut être associée à plusieurs atteintes rénales : polykystose rénale récessive de l'enfant, rein éponge, et maladie de Cacchi et Ricci (1).

Origine et histoire naturelle

La maladie de Caroli est une maladie génétique dont le mode de transmission principal est autosomique récessif. On évoque plusieurs hypothèses pour expliquer le développement précoce des dilatations kystiques des voies biliaires qui la caractérisent : une occlusion néonatale de l'artère hépatique à l'origine d'ischémie biliaire, sténose et dilatations secondaires (hypothèse peu probable qui explique mal les dilatations fusiformes visibles sans sténose), un développement anormal de l'épithélium biliaire et du tissu avoisinant, et une involution incomplète de la plaque biliaire qui entoure les branches portales au cours du développement embryonnaire (4). La maladie de Caroli est associée à un risque accru de cholangiocarcinome, 100 fois supérieur à celui de la population générale, dont l'incidence est de 5 % à 10 %. Bien que présente dès la naissance, la maladie peut rester longtemps asymptomatique, pendant les 20 premières années, voire tout au long de la vie. Elle peut au contraire se manifester dès l'enfance. Lorsqu'ils sont symptomatiques, la majorité des patients ont une franche altération de leur qualité de vie. La maladie se manifeste fréquemment par une fièvre récidivante, un ictère et/ ou des douleurs de l'hypochondre droit. L'angiocholite aiguë est en effet le principal mode de présentation (64 % des patients) et la première cause de mortalité de ces patients. Habituellement causée par des bacilles à Gram négatif, elle récidive fréquemment et finit par résister aux antibiotiques. L'hypertension portale secondaire à la fibrose hépatique congénitale est présente dans 20 % à 50 % des cas et peut se compliquer d'hypersplénisme et de rupture de varices œsophagiennes (20).

Biologiquement, on observe généralement une cholestase chronique. La fonction hépatique reste longtemps préservée. L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, possible malgré l'hypersplénisme, s'observe au cours des épisodes d'angiocholite.

Imagerie

La clé du diagnostic radiologique de la maladie de Caroli repose sur la démonstration d'une communication entre les lésions kystiques et les canaux biliaires normaux (6) (figure 3A). Cela peut être vu en échographie ou en tomodensitométrie,

mais c'est la cholangio-IRM qui est la plus rentable, car elle visualise l'intégralité des voies biliaires. Trois aspects principaux de maladie de Caroli sont décrits en cholangio-IRM : 1) une forme associant multiples ectasies kystiques et dilatations fusiformes (figure 3B) ; 2) une forme associant dilatations fusiformes isolées avec calculs multiples ; et 3) une forme localisée au lobe gauche, associant dilatations, kystes et calculs multiples (4). Au scanner avec injection, outre la communication des kystes avec voies biliaires, on décrit un signe spécifique : le *dot sign*. Il correspond à une branche portale de petite taille entourée de voies biliaires dilatées (6). Ce signe peut également être mis en évidence en IRM (figure 3C) ou en écho-doppler. La CPRE à visée diagnostique est contre indiquée car elle peut favoriser les épisodes d'angiocholite. Dans les formes associées à la fibrose hépatique congénitale, le foie est dysmorphique et les signes morphologiques en rapport avec l'hypertension portale, au premier rang desquels les voies de dérivation veineuses, peuvent être au premier plan.

L'ensemble de ces anomalies rend très difficile le diagnostic de cholangiocarcinome, dont le risque d'apparition justifie un suivi morphologique régulier des patients atteints de maladie de Caroli. La comparaison des cholangio-IRM successives peut ainsi permettre de mettre en évidence un syndrome de masse ou une distorsion des voies biliaires dilatées.

Traitement

Le traitement de la maladie de Caroli dépend de ses conséquences cliniques et de la localisation de l'atteinte biliaire. Le traitement conservateur doit être privilégié, associant antibiothérapie lors des épisodes d'angiocholite, acide ursodésoxycholique, et traitement endoscopique pour extraction des calculs intrahépatiques accessibles. La chirurgie est réservée aux formes symptomatiques ayant résisté aux traitements conservateurs. Dans les formes localisées au foie droit ou, le plus souvent, au foie gauche, une hépatectomie droite ou gauche sera proposée. La morbidité est faible, la mortalité quasiment nulle, et la survenue de tumeurs malignes après résection hépatique n'a jamais été décrite (4). Lorsque l'atteinte est diffuse sur les deux lobes, qu'il existe des angiocholites à répétition, des abcès, des septicémies, a fortiori associées à une cirrhose biliaire secondaire, l'hépatectomie n'est plus possible et la transplantation hépatique doit être proposée (21). Elle peut être réalisée malgré la présence d'une infection biliaire tant que le patient est stable. Ses résultats sont satisfaisants à long terme, avec une survie à 5 ans comprise entre 77 et 86 % dans les 3 séries publiées. La transplantation a aussi le mérite de prévenir le développement du cholangiocarcinome, et la maladie de Caroli ne récidive jamais sur le greffon. Lorsque qu'un cholangiocarcinome est présent, la transplantation est contre-indiquée compte tenu d'un taux de récidive élevé post transplantation. Lorsqu'une fibrose hépatique congénitale est présente, la transplantation peut aussi être le recours aux formes d'hypertension portale invalidantes, avec ascite réfractaire ou hémorragies digestives récidivantes non contrôlées par la mise en place d'un TIPS, ou contrôlées au prix d'une encéphalopathie hépatique chronique. Dans tous les cas, un accès dérogatoire au greffon doit être demandé à l'agence de la Biomédecine sous la forme d'une « composante expert » (21).

Polykystose hépatique

La polykystose hépatique (PKH) est une maladie héréditaire rare et caractérisée par la présence de multiples kystes diffus du foie. Elle peut être isolée (PKH isolée) ou, le plus souvent, associée à la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD), ou à la polykystose rénale autosomique récessive (PKRAR), beaucoup plus rare. Les mécanismes impliqués dans la genèse des kystes ne sont pas encore tous parfaitement élucidés. On sait que dans la PKRAD, ils impliquent un dysfonctionnement des cils primaires des cellules épithéliales biliaires, qui régulent la concentration de calcium intracellulaire. La baisse de calcium intracellulaire entraîne l'activation de plusieurs voies qui stimulent la prolifération des cholangiocytes et la sécrétion du fluide kystique. Les polykystoses sont ainsi classées dans le cadre nosologique des ciliopathies (22). La dysplasie congénitale des voies biliaires observée dans la PKH pourrait toutefois avoir d'autres mécanismes non encore élucidés, raison pour laquelle la PKH est encore souvent classée simplement parmi les maladies kystiques congénitales des voies biliaires intrahépatiques, au même titre que les hamartomes ou la maladie de Caroli.

Épidémiologie et génétique

PKH associée à la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD)

La PKRAD est une maladie génétique monogénique fréquente, dont la prévalence est de l'ordre de 1/1 000. La PKH est le symptôme extrarénal le plus courant de la PKRAD, qui concerne 90 % des patients atteints de PKRAD. Des mutations dans deux gènes (PKD1 et PKD2) provoquent le développement de la PKRAD. Le gène PKD1 est situé sur le chromosome 16 et code pour une protéine appelée polycystine-1 (PC1). Des mutations de ce gène sont retrouvées chez plus de 80 % des malades atteints de PKRAD. Le gène PKD2 est situé sur le chromosome 4, et est responsable des cas restants. Il code pour la polycystine-2 (PC2). PC1 et PC2 sont exprimées dans le cil primaire des cellules tubulaires rénales et de cholangiocytes. PC1 agit comme un mécanorécepteur sensible aux flux liquidiens. PC2 est complexée à PC1 et le complexe PC1-PC2 régule la concentration de calcium intracellulaire. PC2 est aussi impliquée dans la maturation glycoprotéique de PC1 dans le réticulum endoplasmique. En cas de PKRAD, il existe une défaillance dans la production, la maturation et l'adressage de PC1 aboutissant à la baisse de la concentration de calcium intracellulaire. Cette baisse de concentration calcique active les voies mTOR, MAP-kinase, WNT et β-caténine qui stimulent la prolifération cellulaire et la sécrétion du fluide kystique. D'autres mutations ont été décrites, touchant les gènes LRP5 (dont la protéine interagit avec les protéines transmembranaires Frizzled pour moduler la transduction de la voie WNT/β-catenine), GANAB (impliqué dans le repliement des protéines), ALG9 (impliqué dans la glycosylation des protéines), et DZIP1L (impliqué dans le transport de PC1 et PC2 à la membrane du cil primaire) (23).

PKH associée à la polykystose rénale autosomique récessive (PKRAR)

La PKRAR est assez rare avec une incidence d'environ 1/20 000. Elle survient souvent chez les enfants, dont 30 % meurent d'une dysplasie

pulmonaire sévère et d'une insuffisance respiratoire secondaire, associée à une dilatation du canal collecteur rénal, une dysplasie des voies biliaires et une fibrose portale. À l'heure actuelle, une mutation du gène PKHD1 sur le bras court du chromosome 6 codant pour la fibrocystine (FC), une protéine dont la fonction est encore mal connue, mais qui pourrait être impliquée la stimulation de PC2, s'avère être la principale anomalie génétique associée à la PKRAR (24).

PKH isolée ou PKHAD

La PKH isolée est une maladie à transmission autosomique dominante à pénétrance faible (<5 %). Les mutations concerneraient principalement le gène PRKCSH (15 %), suivie par SEC63 (10 %), ALG8 (2 %) PKHD1, LRP5, SEC61B et GANAB (environ 1 %). PRKCSH code pour une protéine du complexe de la glucosidase II, la glucosidase IIβ (GluIIβ), impliquée dans la glycosylation protéique. SEC63 code pour une protéine impliquée dans la conformation, le transport et la dégradation protéique au sein du réticulum endoplasmique. Le gène ALG8 code pour une protéine membranaire du réticulum endoplasmique, et le produit codé par le gène SEC61B est un composant important du complexe protéique SEC63 dans le réticulum endoplasmique. Les deux gènes jouent un rôle important dans la régulation de la qualité des protéines. Dans un grand nombre de cas, le gène pathogène ne peut pas être trouvé (25). Il pourrait concerner d'autres phénomènes que ceux liés à la maturation et l'adressage des protéines du cil primaire (24). Récemment, il a ainsi été montré que l'autophagie des cholangiocytes contribuait à la cystogenèse hépatique dans la PLD isolée et pourrait ainsi représenter une cible thérapeutique potentielle (25).

Place du diagnostic génétique en clinique

Au cours de la polykystose rénale autosomique dominante, le diagnostic génétique peut être utile dans les formes débutantes ou ambiguës ne répondant pas aux critères diagnostiques de Ravine, qui ont été élaborés à partir des caractéristiques des PKRAD de type PKD1 (26). Le diagnostic génétique peut alors confirmer une PKRAD de type PKD2, de meilleur pronostic compte tenu de son début plus tardif et de l'apparition d'une insuffisance rénale terminale en moyenne 20 ans après comparé aux formes PKD1, confirmer, chez l'enfant, une forme PKD1 débutante, ou réorienter le diagnostic (27). Dans le cas de formes avec quelques kystes rénaux et une atteinte polykystique hépatique, le diagnostic génétique, en affirmant l'absence de mutation PKD1 et PKD2, et la présence d'un variant PRKCSH, peut confirmer le diagnostic de polykystose hépatique isolée et affirmer un risque nul d'insuffisance rénale (27). Néanmoins, seules 30 à 45 % des PKH isolées ont une mutation connue, et c'est la principale raison pour laquelle il n'existe pas actuellement de recommandation pour prescrire un diagnostic génétique en cas de PKH.

Manifestations Cliniques

Au cours de la polykystose hépatique ou hépato-rénale, les kystes hépatiques sont rares avant l'âge de 20 ans et présents dans plus de 80 % des cas après 60 ans. Le volume hépatique augmente d'environ 2 % tous les 6 à 12 mois, mais la majorité des patients restent asymptomatiques, quel que soit le type de PKH (24). Seuls 20 % des patients vont développer des symptômes : dyspnée due au refoulement thoracique ou à la compression des cavités cardiaques droites, œdèmes par compression de la veine cave inférieure, satiété précoce, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, dénutrition avec amaigrissement et sarcopénie secondaires à la compression gastrique chronique, douleurs dorsales ou de l'hypochondre droit dues à une hépatomégalie pressant les organes environnants ou à des complications kystiques, ou douleurs électives secondaires à des kystes de localisation mal tolérée (sous le rebord costal ou à l'épigastre), qui affecteront gravement la qualité de vie (21,24). À ces manifestations dues à l'effet de masse kystique s'ajoute une altération du parenchyme hépatique non kystique due à une obstruction de l'écoulement veineux sus-hépatique, entraînant une hypertension portale qui peut se compliquer d'ascite, d'hémorragie variqueuse ou d'hypersplénisme. Une série rétrospective française ayant examiné les pièces de résection hépatique ou les explants a quantifié à 92 % la fréquence de la dilatation sinusoïdale au sein du parenchyme hépatique « sain », témoignant de l'obstacle au retour veineux (28). Les kystes hépatiques n'entrainent jamais d'insuffisance hépatique. On observe fréquemment des anomalies biologiques hépatiques, principalement d'allure cholestatique, en rapport avec la compression des canaux biliaires, l'activation des cellules biliaires, ou les anomalies de la microcirculation. 45 % des patients atteints de polykystose hépatique ont une augmentation du CA19-9 avec un degré d'élévation positivement corrélé au volume du foie polykystique (29).

Les facteurs de risque de la survenue de symptômes chez les patients atteints de PKRAD sont l'âge avancé (effet plus marqué pour les hommes que pour les femmes), et surtout le sexe féminin. En moyenne, les femmes sont de 9 ans plus jeunes que les hommes lors du diagnostic de la PKH, et 91 % des femmes seront symptomatiques contre seulement la moitié des hommes. Chez la femme ménopausée non substituée, l'expansion du volume hépatique diminue alors que les kystes hépatiques se développent rapidement sous traitement hormonal substitutif (30). L'effet de la contraception œstroprogestative sur l'expansion des kystes hépatiques est moins spectaculaire probablement du fait des faibles doses d'estrogènes administrées et des formes moins évoluées de polykystoses chez les jeunes femmes concernées. Il serait toutefois significatif et justifie de déconseiller la contraception orale chez les femmes atteintes de polykystose hépatique. L'influence des œstrogènes sur l'histoire naturelle des polykystoses peut être expliquée par la présence des récepteurs aux œstrogènes α et β à la surface des cellules épithéliales kystiques, contrairement aux cellules épithéliales des canaux biliaires normaux. Chez les souris, ces récepteurs sont surexprimés en cas de ligature du cholédoque et impliqués dans la prolifération et la sécrétion cholangiolaire par un mécanisme impliquant l'*insulin growth* factor 1 (IGF-1). Au cours des polykystoses, il existe une expression d'IGF1 détectable histologiquement à la surface des kystes, qui suggère qu'un phénomène identique se produit chez les femmes atteintes de PKH (31).

La polykystose hépatique peut se compliquer d'accidents aigus hémorragiques ou infectieux. L'hémorragie intrakystique est fréquente et entraîne des douleurs dont la durée est corrélée à la taille des kystes hémorragiques concernés. Elle peut

récidiver et entraîner une anémie ferriprive (32). L'infection des kystes hépatiques, (dont l'incidence est de 0,1 %/patient/an) concerne le plus souvent une entérobactérie. Elle entraine une fièvre, un syndrome inflammatoire biologique, et une augmentation significative de CA19-9, dont la diminution témoigne de l'efficacité du traitement antibiotique (24).

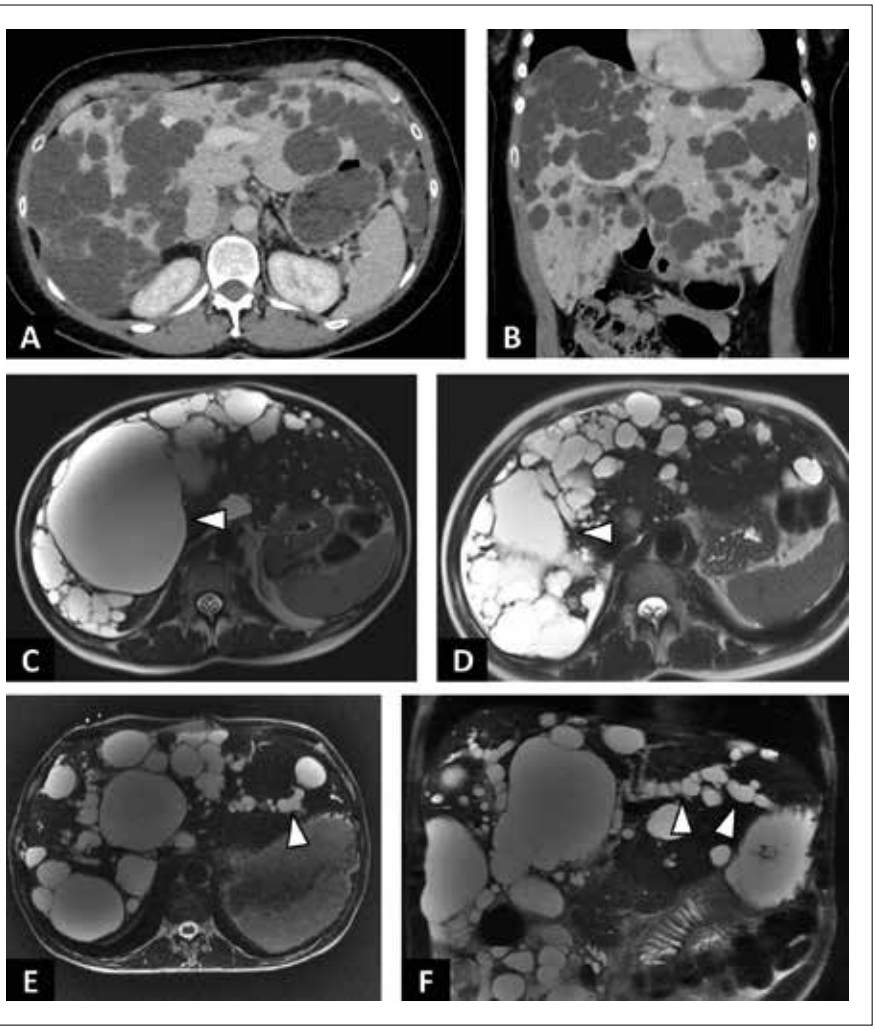
Imagerie

Le diagnostic de PKH est généralement posé lorsque le nombre de kystes hépatiques est supérieur à 20, ou supérieur à 4 chez un patient aux antécédents familiaux de PKHAD isolée (24). Le type de PKH peut être difficile à identifier car les patients atteints de PKHAD peuvent avoir des kystes rénaux, tandis que les patients atteints de PKRAD ou de PKRAR peuvent avoir des kystes hépatiques seuls en cause dans l'expression clinique de la maladie polykystique.

En imagerie, les kystes, de taille variable mais souvent supracentimétriques, ont toutes les caractéristiques des kystes simples : bien limités, à parois fines, sans cloison ni végétation murale, et avec un renforcement postérieur à l'échographie. Lorsque le nombre de kystes est très important, l'architecture du foie est remaniée, entraînant une perte des repères anatomiques et vasculaires habituels (1). Les remaniements intrakystiques secondaires aux hémorragies et aux infections sont fréquents. En imagerie en coupe, la paroi des kystes ne se rehausse pas après injection de produit de contraste et on observe rarement des calcifications (figure 4). L'IRM est surtout utile en cas de complication, pour visualiser un signal hyperintense en T1, signe d'hémorragie intrakystique (1). La localisation de kystes infectés peut être difficile en imagerie conventionnelle du fait de la fréquence élevée de remaniements kystiques secondaires à des épisodes hémorragiques antérieurs. Le PET-scan peut alors être très utile pour localiser le ou les kystes infectés, ou infirmer le diagnostic d'infection kystique en identifiant un foyer infectieux extrahépatique (23).

L'imagerie permet de dénombrer les kystes, préciser leur taille et le volume de parenchyme épargné par les kystes. Ces paramètres sont inclus dans les classifications de Gigot (1997) et de Schnelldorfer (2009) (Tableau 2).

Figure 4 : Exemples de polykystoses hépatiques



A–B : Polykystose hépatique non compliquée. A. Scanner abdominal en coupe axiale après injection de produit de contraste au temps portal. Multiples kystes hépatiques hypodenses, bien limités intéressant l'ensemble des segments hépatiques. **B.** Même scanner, reconstruction coronale. Augmentation en volume du foie conséquences des multiples kystes biliaires.

C–D : Polykystose hépatique chez une patiente symptomatique de 44 ans. C. IRM en séquence axiale T2 sans saturation du signal de la graisse. Kyste prédominant du foie droit (tête de flèche). **D.** IRM en séquence axiale T2. Contrôle 3 mois après alcoolisation percutanée du kyste prédominant.

E–F : Polykystose hépatique chez un patient de 54 ans révélée par un ictère non fébrile. E. IRM en séquence axiale T2 avec saturation du signal de la graisse. Polykystose hépatique avec multiples kystes péri-hilaires comprimant le hile hépatique associé à une dilatation des voies biliaires d'amont (tête de flèche). **F.** IRM en séquence coronale T2 avec saturation du signal de la graisse. Dilatation des voies biliaires intra hépatiques du lobe gauche (tête de flèche).

Traitement

Traitement médical

Les deux seuls traitements médicaux ayant montré un intérêt au cours des polykystoses hépatiques sont les analogues de la somatostatine et l'acide ursodésoxycholique. Les inhibiteurs de mTOR ont été étudiés dans cette indication après qu'une réduction du volume hépatique a été rapportée chez certains greffés rénaux atteints de polykystose hépatique traités par sirolimus mais les essais thérapeutiques évaluant les inhibiteurs de mTOR seuls ou en association avec un analogue de la somatostatine n'ont finalement pas été concluants (24).

Analogues de la somatostatine

Les analogues de la somatostatine représentent une stratégie thérapeutique potentielle en raison de leur capacité à supprimer la production d'AMPc, et par conséquent la sécrétion du liquide intrakystique. Plusieurs études ont rapporté les effets bénéfiques attribués à l'administration d'analogues de la somatostatine à la fois dans des modèles

Tableau 2 : Classifications des polykystoses hépatiques

Classificatrion de Gigot			
	Nombre de kystes	**taille**	**Volume de Parenchyme épargné**
Gigot type I	< 10	> 10 cm	Important
Gigot type II	Multiples	Petite ou moyenne	Important
Gigot type III	Multiples	Petite ou moyenne	Faible

Classification de Schnelldorfer des polykystoses hépatiques				
	Symptomes	**Caractéristiques des kystes**	**Volume de Parenchyme épargné**	**Obstruction portale ou sushépatique dans le territoire préservé par les kystes**
Type A	Absents ou discrets	Indifférent	Indifférent	Indifférent
Type B	Modérés à sévères	Nombre limité, Gros kystes	> 2 secteurs	Absente
Type C	Sévères	Indifférent	> 1 secteur	Absente
Type D	Sévères	Indifférent	< 1 secteur	Présente

animaux de PKH et chez des patients. Chez des rats traités à l'octréotide, une réduction significative des taux d'AMPc, du volume kystique hépatique, du poids du foie, et de la fibrose sont observés corrélés à la dose et à la durée du traitement (33). Plusieurs essais cliniques ont été réalisés pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'octréotide et du lanréotide chez les malades atteints de PKH associée ou non à une PKR. L'effet maximal est observé pendant les 6 premiers mois sous la forme d'une réduction significative mais modérée (-5 %) du volume total du foie, associée à une amélioration de la qualité de vie. Ces bénéfices seraient surtout observés chez les femmes. Malheureusement, plusieurs effets secondaires (calculs vésiculaires, diarrhée, nausées, vomissements, étourdissements et maux de tête) limitent l'utilisation de ces molécules, tout comme l'absence d'effet durée : un traitement prolongé de 12 mois pour le lanréotide ou jusqu'à 4 ans pour l'octréotide, n'a en effet pas donné de meilleurs résultats qu'un traitement de 6 mois. Le seul intérêt du traitement prolongé serait de maintenir les effets bénéfiques et prévenir un effet rebond sur le volume hépatique (22). Malheureusement, les patients traités plus de 18 mois par des analogues de la somatostatine peuvent perdre du poids et développer une sarcopénie (34). En conclusion, malgré leur rationnel séduisant, les analogues de la somatostatine ont un intérêt limité en pratique.

Acide ursodésoxycholique

L'acide ursodésoxycholique (AUDC) est capable d'inhiber l'hyperplasie biliaire caractéristique des modèles expérimentaux de cholestase obstructive. Au cours des PKH, l'effet de l'AUDC a été évalué dans des modèles précliniques et dans un seul essai clinique. L'administration chronique d'AUDC à de jeunes rats atteints de PKH a bloqué la cystogenèse et la fibrose hépatique et a amélioré leur condition physique. Un effet inhibiteur de l'AUDC sur l'hyperprolifération des cholangiocytes kystiques était observé tant à l'état basal qu'après stimulation par des acides biliaires promitotiques. L'AUDC a diminué la concentration hépatique des acides biliaires les plus cytotoxiques et a normalisé la concentration des acides biliaires dans la bile des rats atteints de PKH. Ces effets bénéfiques ont été associés à la normalisation du calcium intracellulaire dans les cholangiocytes kystiques (35). Ces données positives ont encouragé la réalisation d'un essai clinique international multicentrique de phase 2 pour évaluer l'effet de l'AUDC (15 à 20 mg/kg/j pendant 6 mois) chez les patients atteints de PKH symptomatiques avec une maladie avancée (> 20 kystes et volume hépatique > 2 500 ml). Globalement, l'AUDC a entraîné une diminution de la GGT et des phosphatases alcalines, mais n'a pas entrainé de modification significative du volume hépatique. En analyse de sous-groupes, une augmentation significative à la fois du volume hépatique (+4,6 %) et du volume des kystes hépatiques (+20 ml) était observée chez les patients atteints de PKRAD non traités, alors qu'aucune modification de ces paramètres n'était constatée sous AUDC. Cet effet bénéfique observé chez les patients atteints de PKRAD n'était pas constaté chez les patients atteints de PKH isolée (36).

Traitement percutané

La ponction aspiration et sclérose telle que décrite plus haut pour les kystes biliaires symptomatiques peut aussi être réalisée en cas de douleurs focales chroniques en rapport avec un kyste de plus de 4 cm mal situé (figures 4C,4D). Elle est efficace dans 66 % des cas mais des récidives tardives peuvent s'observer, justifiant de répéter le geste. Le drainage des kystes infectés est indiqué an cas d'échec du traitement antibiotique.

L'embolisation artérielle, destinée à interrompre la vascularisation des kystes (qui provient exclusivement de l'artère hépatique), a montré dans quelques études asiatiques une réduction du volume des kystes comprise entre 33 % et 90 % à 1 an, avec un effet positif sur les symptômes. Ces résultats n'ont néanmoins pas été reproduits par d'autres auteurs, qui ont rapporté un taux d'échec de 70 % et un risque d'insuffisance hépatique. L'embolisation artérielle n'a donc pas encore de place dans l'arsenal thérapeutique des polykystoses hépatiques. Elle pourrait à l'avenir faire l'objet d'essais contrôlés *versus* chirurgie ou être testée comme traitement adjuvant (24).

Traitement chirurgical

Fenestration

Contrairement à la ponction aspiration sclérose, qui s'adresse à seul kyste qui pose problème, la fenestration est souvent utilisée pour le traitement de plusieurs kystes, c'est-à-dire pour des patients classés Gigot I-II

ou Schnelldorfer B. La fenestration est généralement réalisée par voie laparoscopique, mais elle doit parfois être réalisée par chirurgie à ciel ouvert en raison d'un saignement incontrôlable, d'angles morts ou d'impératifs techniques (37). Les complications courantes de cette procédure comprennent l'ascite post-opératoire, l'épanchement pleural, l'hémorragie et les fuites de bile. Les symptômes sont grandement soulagés dans 90 % des cas de fenestration, mais 33,7 % des patients souffrent de récidive symptomatique et 26,4 % ont besoin d'une nouvelle intervention. Les patients ayant plusieurs kystes de plus de 5 cm de diamètre ont un taux de récidive plus élevé que les patients ayant des kystes de plus petit volume.

Résection hépatique

L'hépatectomie est souvent utilisée chez les patients atteints de PKH Gigot II sévère avec au moins un segment du foie qui n'est épargné par les kystes. L'étendue de la résection dépend de la taille et de la distribution des kystes. La déformation de la capsule de Glisson et l'obstruction veineuse hépatique augmentent la difficulté de la résection. C'est la raison pour laquelle la fenestration de kystes inextirpables accompagne souvent la résection hépatique (24). L'obstruction veineuse sus-hépatique fréquente dans la PKH augmente les saignements peropératoires et influence de façon majeure la morbidité post-opératoire en favorisant l'ascite et l'insuffisance hépatique (28). Dans l'étude rétrospective de Chebib *et al.* incluant 186 patients PLD ayant subi une hépatectomie, le volume hépatique postopératoire était réduit en moyenne de 61 % par rapport au volume hépatique préopératoire, au prix d'un taux de complications élevé de 21 % et un taux de mortalité de 2,7 % (38). Certaines études affirment néanmoins que l'hépatectomie peut atténuer grandement les symptômes et limiter ou retarder le recours à la transplantation hépatique même si celle-ci pourrait être de réalisation plus difficile en raison des adhérences sus mésocoliques induites par la résection hépatique. L'administration d'analogues de la somatostatine après l'hépatectomie pourrait être utile, en inhibant la croissance des kystes résiduels et en prévenant l'apparition de nouveaux kystes. Malgré tous ces arguments, chez les patients candidats, la balance bénéfice-risque penche actuellement plutôt pour une transplantation hépatique qu'une résection hépatique, cette dernière étant réservée à un petit nombre de patients sélectionnés dans des centres experts habitués à la technique et aux suites opératoires difficiles (21).

Transplantation hépatique

La transplantation hépatique est actuellement le seul traitement curatif de la PKH. Elle concerne principalement les patients classés Gigot III ou Schnelldorfer D, présentant des symptômes sévères qui affectent la qualité de vie, ainsi que des complications non traitées telles les hémorragies intrakystiques récidivantes responsables d'anémie sévère, les infections kystiques à germes multirésistants, l'ascite réfractaire compliquant l'hypertension portale liée au bloc sus hépatique, et surtout la dénutrition et la sarcopénie (21). Il ne faut en aucun cas attendre la survenue d'une insuffisance hépatique pour poser l'indication de la transplantation car la fonction hépatique est préservée au cours de la polykystose hépatique. Malgré le contexte de dénutrition et d'infection possible des kystes lors de la greffe, les résultats à long-terme rapportés dans les deux études publiées à ce jour sont très satisfaisants, supérieurs à ceux de la transplantation pour cirrhose ou carcinome hépatocelllulaire (39,40) : le taux de survie à 5 ans était en effet de 92,3 % dans la première étude, et de 85,1 % dans la seconde. La majorité des patients récupèrent une bonne qualité de vie après la transplantation (41) et la polykystose ne récidive jamais sur le greffon.

En cas de polykystose hépatique et rénale, la transplantation combinée foie-rein doit être d'emblée envisagée dès qu'il existe une indication de transplantation rénale et une volumineuse polykystose hépatique, *a fortiori* symptomatique. La double greffe peut être envisagée avant le recours à la dialyse. L'utilisation du rein et du foie provenant du même donneur s'accompagne en effet d'un bénéfice immunologique qui diminue le risque de rejet rénal. La survie à 5 ans après transplantation combinée est excellente, évaluée à 90 % d'après les données du registre américain (42). En France, le système dérogatoire de la composante expert permet un accès au greffon hépatique dans les 6 mois qui suivent l'inscription sur la liste d'attente (21).

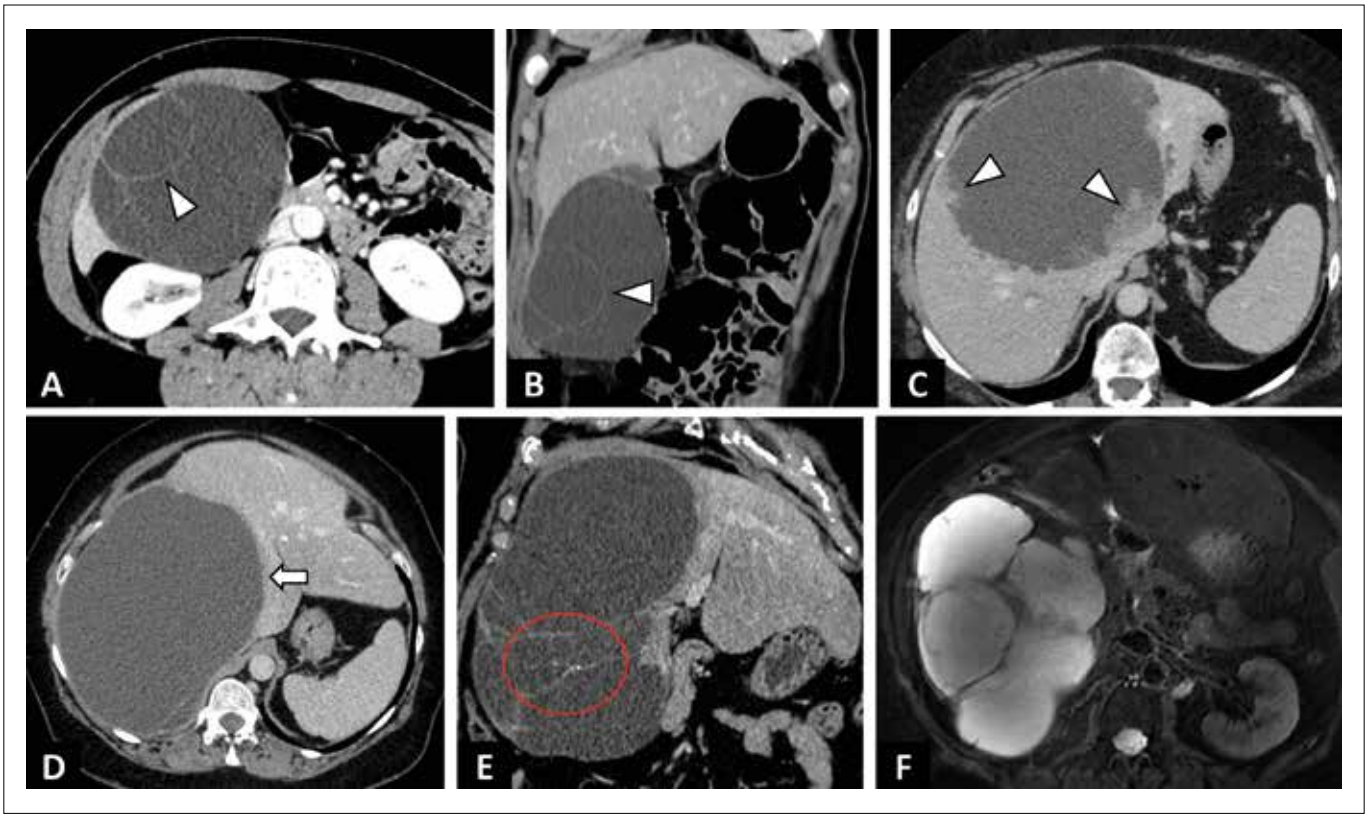
Tumeurs mucineuses kystiques

Ces lésions rares étaient auparavant connues sous les noms de cystadénome et de cystadénocarcinome. Elles ont été reclassées en deux entités différentes par la classification OMS 4e et 5e édition des tumeurs de l'appareil digestif en 2010 : 1) les *tumeurs mucineuses kystiques (TMK) du foie et des voies biliaires* lorsqu'un stroma de type ovarien est présent et que la lésion ne communique pas avec l'arbre biliaire ou 2) les *tumeurs papillaires intracanalaires (TPI) du foie et des voies biliaires* lorsqu'il existe une communication avec les voies biliaires. La nouvelle classification de l'OMS imposant la présence d'un stroma de type ovarien pour parler de tumeur mucineuse kystique, certaines tumeurs kystiques qui n'en possèdent pas, en particulier chez les hommes, auparavant classées parmi les cystadénomes, sont reclassées parmi les tumeurs papillaires intracanalaires (43).

Épidémiologie, origine et présentation clinique

Les tumeurs mucineuses kystiques sont rares et représentent moins de 5 % de l'ensemble des lésions kystiques intrahépatiques, moins de 5 % des tumeurs biliaires, et moins de 0,5 % des tumeurs malignes du foie (4). On estime leur prévalence comprise entre 1/10 000 et 1/100 000 (1). La présence de stroma ovarien dans les TMK et son aspect morphologique similaire à celui des tumeurs mucineuses kystiques ovariennes suggèrent que les TMK proviennent d'un stroma mésenchymateux ovarien ectopique qui migre vers le foie ou le pancréas au cours du développement embryonnaire. Il a été observé que l'épithélium de surface péritonéale des gonades embryonnaires est tapissé de cellules bombées par opposition à l'épithélium cœlomique aplati des autres organes de la partie supérieure de l'abdomen. Cette morphologie distincte suggère que ces cellules bombées ont la capacité de se détacher de la surface gonadique et de se fixer à la surface péritonéale des organes voisins au cours de la cinquième à la huitième semaine de développement, lorsque les gonades embryologiques sont situées juste en dessous du diaphragme et à proximité du foie, de la rate et de la queue du

Figure 5 : Exemples de tumeurs mucineuses kystiques



A–B : Tumeur mucineuse kystique de bas grade (anciennement cystadénome mucineux) chez une patiente de 37 ans. A. Scanner abdominal en coupe axiale, temps portal. Lésion kystique arrondie, exophytique du segment V, bien limitée, contenant de fines cloisons rehaussées après injection de produit de contraste (tête de flèche). **B.** Même examen, reconstruction coronale. Cloisons intrakystiques rehaussées après injection (tête de flèche).

C : Tumeur mucineuse kystique de haut grade (anciennement cystadénocarcinome). Scanner abdominal au temps portal en coupe axiale. Volumineuse lésion kystique du segment IV contenant des végétations intrakystiques irrégulières et rehaussées après injection de produit de contraste (tête de flèche).

D–F : Tumeur mucineuse kystique chez une patiente de 57 ans. Aspects scanner et IRM. **D.** Scanner abdominal en coupe axiale après injection de produit de contraste au temps portal. Volumineuse lésion kystique du foie droit (flèche) refoulant le reste du foie à gauche. **E.** Même examen, reconstructions coronales. Cloisons intra-kystiques rehaussées après injection de produit de contraste à la partie inférieure de la lésion, associées à de fines calcifications des cloisons (cercle rouge). **F.** IRM en séquence axiale T2 avec saturation du signal de la graisse. Cloisons en hyposignal T2 (cercle rouge) au sein d'une lésion kystique en hypersignal T2 liquidien.

pancréas (44). Une autre hypothèse est que l'épithélium dérivé de l'endoderme et du mésenchyme primitif dans le pancréas et le foie fœtaux deviennent hypersensibles aux stéroïdes sexuels féminins et sont amenés à proliférer.

La plupart des TMK surviennent sans carcinome invasif associé, le plus souvent chez les femmes caucasiennes d'âge moyen, (*sex ratio*> 9/1). Cependant, le risque de carcinome invasif associé aux TMK serait plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Ces lésions peuvent provoquer des douleurs, un effet de masse (principalement une compression gastrique), une obstruction des voies biliaires, ou être asymptomatiques et découvertes fortuitement. La présence d'un stroma de type ovarien dans le TMK (ou dans la plupart des cystadénomes si on s'en réfère à l'ancienne terminologie) explique probablement la forte prépondérance de ces lésions chez les femmes. La raison pour laquelle certains hommes peuvent développer une TMK n'est pas claire. On invoque une similitude entre le stroma caractéristique de type ovarien et les cellules stromales observées dans le tractus hépatobiliaire embryonnaire (43).

Imagerie

Les TMK sont généralement de grande taille. À l'échographie conventionnelle, elles apparaissent généralement hypoéchogènes, avec des parois irrégulières épaissies et des échos internes occasionnels. Elles peuvent être décrites comme une masse kystique uniloculaire bien définie, mais la description typique est celle d'une masse multiloculaire, avec des nodules muraux et des septa (6). En échographie de contraste, on observe un rehaussement septal au temps artériel qui disparaît aux temps portal et tardif (4). Le cystadénocarcinome a des caractéristiques identiques, avec une présence supposée constante de septa et de nodules septaux et muraux, prenant le contraste au temps artériel et d'épaisseur pouvant dépasser 1 cm (45). Des calcifications épaisses et grossières peuvent aussi être décrites sur les septa en échographie conventionnelle. Il est en pratique très difficile de distinguer une TMK bénigne d'un cystadénome. Les caractéristiques de réhaussement sont identiques. L'absence de nodule mural et l'aspect uniloculaire seraient les deux caractéristiques qui, si elles sont présentes, discriminent le mieux une TMK bénigne d'un cystadénocarcinome. Il se pose alors la difficulté de distinguer ces TMK de kystes biliaires simples.

Au scanner (figures 5A, 5B, 5C, 5D, 5E), les caractéristiques sont les mêmes à la différence près que la présence de cloisons pourrait être plus souvent décrite qu'en échographie, jugée constante dans une expérience monocentrique américaine rassemblant 22 TMK diagnostiquées sur 17 ans (46). La paroi du kyste est généralement épaissie ou irrégulière, contrairement à celle d'un kyste simple, mais cette caractéristique peut manquer. Une dilatation périkystique des voies biliaires intrahépatiques est possible.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) met en évidence une lésion bien définie hypointense en T1, hyperintense en T2 (signal liquidien), qui ne se rehausse pas après l'administration de gadolinium par voie intraveineuse. L'architecture interne (nodules et cloisons) est bien identifiée (figure 5F). Un hypersignal spontané en T1, évoquant la présence d'un liquide hémorragique intralésionnel, est parfois considéré comme un signe de malignité (1). Il n'existe pas de communication avec les voies biliaires. L'IRM ne permet pas de mettre en évidence spécifiquement le stroma pseudo ovarien.

Anatomopathologie

Macroscopiquement, les TMK ont le plus souvent l'apparence d'un kyste multiloculaire solitaire cloisonné. Seuls 10 % se présentent sous la forme d'un kyste uniloculaire. Ils sont le plus souvent supracentimétriques, volumineux, mesurant jusqu'à 30 cm de diamètre. Le liquide du kyste est mucineux et teinté de bile. La surface interne peut être lisse ou trabéculée, et rarement, le siège de nodules muraux papillaires. Les tumeurs ne sont pas connectées à l'arbre biliaire (44).

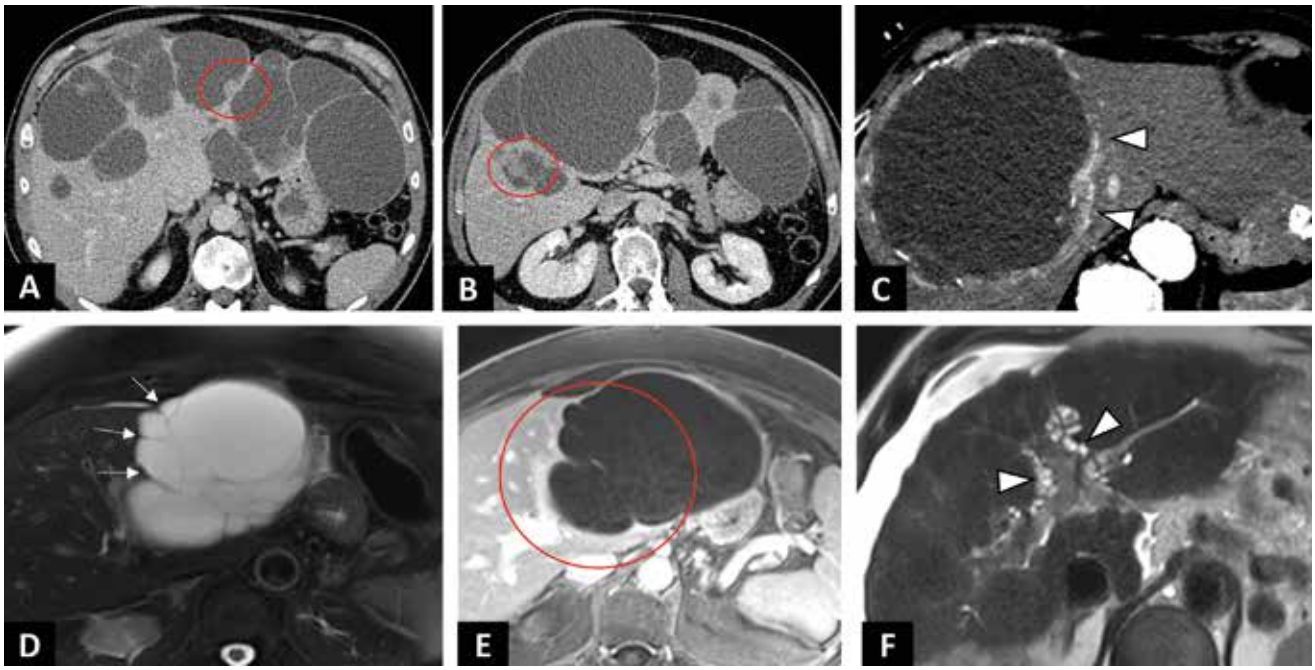
Microscopiquement, la surface interne du kyste est composée d'un épithélium monocouche de cellules cubiques à cylindriques, produisant de la mucine, ressemblant à l'épithélium biliaire. Un stroma de type ovarien composé de cellules fusiformes est présent sous l'épithélium. Ce stroma exprime les récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone et à l'alpha-inhibine, et peut présenter des cellules épithélioïdes ressemblant à des cellules lutéinisées. Les cellules épithéliales expriment le plus souvent un immunophénotype de type biliaire, (CK7, CK8, CK18, CK19, et ACE), et accessoirement une différenciation gastro-intestinale (47). L'expression de marqueurs gastro-intestinaux, tels que CK20, MUC2, MUC5AC et MUC6, a été associée à un grade croissant de dysplasie et de carcinome invasif (44). La majorité des TMK présentent une dysplasie de bas grade. Les TMK avec un carcinome invasif associé sont rares, représentant environ 6 à 8 % des cas. Comme ce qui est observé dans le pancréas, les tumeurs dégénérées sont plus grosses, avec des projections papillaires grossières.

Diagnostics différentiels

Le diagnostic différentiel préopératoire entre les TMK et les autres lésions peut être très difficile en imagerie tant il existe des situations pièges. Les trois principales lésions pouvant faire évoquer à tort une TMK sont les abcès hépatiques, les kystes hydatiques, et surtout kystes biliaires simples d'aspect atypique. Le contexte septique et l'exposition endémique sont des éléments clés d'orientation diagnostique pour les deux premières lésions. La sérologie hydatidose confirmera le diagnostic de kyste hydatique. Pour le diagnostic bactériologique de l'abcès, la ponction exploratrice est indispensable, alors qu'elle est contre indiquée en cas de kyste hydatique car une fuite de liquide parasitaire dans la circulation peut entraîner un choc anaphylactique. Finalement, c'est le kyste biliaire atypique qui pose le plus de problèmes (tableau 1), compte tenu de la fréquence élevée des kystes biliaires et la prise en charge radicalement différente pour le kyste biliaire et la TMK. Dans ce contexte, certains signes très évocateurs de TMK visibles au scanner et à l'IRM sont très utiles à connaître pour poser d'emblée une indication d'exérèse chirurgicale : une dilatation des voies biliaires en amont de la tumeur (mieux visible en IRM qu'au scanner), une prise de contraste des parois (figures 5E, 6E), et l'existence de nodules muraux (bourgeons charnus) (figure 5C). Ces signes sont détectables avec une bonne concordance inter-lecteurs et sont suffisamment prédictifs pour que la présence combinée de 2 ou 3 d'entre eux dans une seule lésion ait une spécificité de plus de 94 % pour le diagnostic de TMK (43). Inversement, la présence d'au moins 3 lésions kystiques supplémentaires ayant un aspect typique de kyste biliaire est un bon argument pour le diagnostic de kyste biliaire atypique plutôt que pour celui de TMK. Un autre signe particulièrement discriminant est la présence ou non d'une indentation au niveau de la base d'implantation des cloisons, associée à une convexité externe de la paroi du kyste de part et d'autre de chaque cloison (figure 6D). Dans l'étude princeps de Kovacs (48), ce signe était capable de discriminer à lui seul des kystes biliaires accolés d'une tumeur mucineuse kystique, avec une spécificité de 86 % pour le diagnostic de TMK (en l'absence d'indentation), et une spécificité de 91 % pour le diagnostic de kystes biliaires si les indentations sont visibles. Ces résultats ont été confirmés dans une seconde étude (49), où la spécificité de la présence d'indentations pour le diagnostic de kystes biliaires simples atteignait 100 %, alors que celle de leur absence n'avait une spécificité que de 56 % pour le diagnostic de TMK.

L'analyse du liquide intrakystique est en général déconseillée en cas de doute sur une TMK, *a fortiori* parvenue au stade de cystadénocarcinome, compte tenu d'un risque de dissémination de cellules tumorales le long du trajet de ponction. Néanmoins, deux intérêts peuvent être envisagés et ont été discutés dans la littérature : 1) le diagnostic différentiel entre une TMK et un kyste biliaire atypique et 2) le diagnostic différentiel entre une TMK bénigne et un cystadénocarcinome. Pour les tumeurs mucineuses kystiques pancréatiques, l'analyse du liquide a démontré son utilité pour identifier un cystadénocarcinome, principalement une concentration élevée de Ca 72-4. Cela n'a pas encore pu être démontré pour les TMK hépatiques compte tenu de la faible prévalence des formes dégénérées et la recommandation de ne pas ponctionner les TMK hépatiques. Dans la seule étude consacrée au sujet, qui avait inclus 114 malades opérés pour lesquels le diagnostic de la lésion kystique avait été confirmé avec certitude par l'anatomopathologique, seuls 4 cas de cystadénocarcinome avaient été inclus, ce qui n'avait pas permis de fournir de conclusion. En revanche, cette étude avait fourni des données utiles pour le diagnostic différentiel entre TMK et kystes biliaires. Dans les TMK, il existait une augmentation plus fréquente et plus marquée de l'ACE et du Ca 19-9, mais il n'était pas possible d'utiliser ces deux marqueurs pour discriminer TMK de kyste biliaire à l'échelon individuel, car des valeurs comparables d'ACE et de Ca 19-9 pouvaient s'observer dans ces

Figure 6 : Diverses lésions kystiques hépatiques « pièges » et fréquentes



A–B : Métastases kystiques d'une tumeur neuroendocrine rectale découvertes chez un patient de 54 ans à l'occasion de douleurs de l'hypochondre droit. A. Scanner abdominal en coupe axiale après injection de produit de contraste au temps portal. Multiples lésions kystiques hépatiques avec végétations intrakystiques (cercle rouge) en rapport avec lésions secondaires. **B.** Même examen, coupes inférieures. Multiples lésions secondaires kystiques hépatiques avec végétations intrakystiques (cercle rouge).

C : Métastase kystique d'une GIST gastrique. Scanner abdominal en coupe axiale après injection de produit de contraste au temps portal. Lésion mixte, tissulaire et kystique du foie droit avec paroi hypervasculaire (tête de flèche).

D–E : Kyste biliaire multiloculé mimant un cystadénome mucineux chez une patiente de 67 ans. D. IRM en séquence axiale T2 avec saturation du signal de la graisse. Lésion kystique polylobée, contenant des cloisons intrakystiques en hyposignal T2 et une indentation en regard des cloisons (flèches). **E.** IRM en séquence axiale T1 après injection de gadolinium au temps portal montrant un fin rehaussement des cloisons intrakystiques (cercle rouge).

F : Kystes péri-biliaires chez un patient atteint de cirrhose alcoolique IRM en séquence axiale T2. Multiples lésions kystiques centimétriques accolés aux voies biliaires proximales (tête de flèche).

deux lésions chez plus d'un tiers des malades. En revanche, le dosage du Ca 72-4 était très contributif : avec une valeur > 25 U/ml, il était possible de prédire un diagnostic de tumeur mucineuse kystique avec une sensibilité de 79 % et une spécificité de 97 % (AUROC : 0,98) (3).

Enfin, un outil sans doute intéressant mais non encore spécifiquement étudié pour l'analyse des tumeurs mucineuses kystiques intrahépatiques est le PET-scan au 18 FDG. On connaît en effet sa bonne rentabilité pour la détection des cystadénocarcinomes pancréatiques, histologiquement comparables aux cystadénocarcinomes hépatiques, et par conséquent son rôle clé pour déterminer la nature de la résection chirurgicale pancréatique. Pour la prise en charge des TMK hépatiques, toutes candidates à une même résection chirurgicale, le diagnostic préopératoire de cystadénocarcinome hépatique a, il est vrai, un enjeu beaucoup plus limité.

Traitement

Il n'existe actuellement aucune recommandation fondée sur les preuves concernant le traitement des TMK du foie, compte tenu de leur rareté. Le traitement recommandé par l'expérience est l'ablation chirurgicale de la tumeur, d'emblée, sans diagnostic invasif préalable ni traitement néo-adjuvant (50). La fenestration chirurgicale et les traitements percutanés exposent à un risque important (> 80 %) de récidive tumorale et doivent être proscrits. La résection, le plus souvent sous la forme d'une lobectomie, est la technique de référence et s'accompagne d'un excellent pronostic, avec une survie proche de 100 % à 5 ans et un taux de récidive inférieur à 10 %, qui serait favorisé par des manipulations tumorales antérieures à la résection (50). La résection n'est pas toujours possible lorsque la tumeur est trop volumineuse pour laisser un parenchyme hépatique sain suffisant. On peut alors pratiquer une énucléation de la tumeur, avec des bons résultats post opératoires et à long terme, marqués par l'absence de récidive ou de transformation maligne, observées chez les seuls 40 patients traités de la sorte rapportés dans la littérature (51). On considère par conséquent qu'il n'y a pas de place pour la transplantation hépatique dans cette indication.

En cas de doute diagnostique entre une TMK bénigne et un kyste biliaire atypique persistant malgré l'imagerie, une attitude astucieuse pourrait être la réalisation d'un examen extemporané d'un fragment kystique, permettant de compléter le geste par une résection en cas de TMK, et par une fenestration en cas de kyste biliaire. Une série a rapporté le résultat de cette démarche chez 36 patients dont 33 avaient un diagnostic préopératoire de kyste biliaire et 3 de TMK bénigne (52). Les données de l'examen extemporané se sont toutes avérées

fiables et ont permis de redresser le diagnostic chez 9 patients, 8 supposés atteints de kystes biliaires finalement traités par résection ou énucléation et 1 supposé atteint de TMK finalement traité par fenestration.

La question de la prise en charge postopératoire des cystadénocarcinomes, qui représentent moins de 8 % des TMK, n'est pas réglée. Dans la série de Vogt (46), 3 des 4 patients, chez lesquels un cystadénocarcinome avait été diagnostiqué sur la pièce d'exérèse, ont développé des métastases et 2 d'entre eux sont décédés dans les 12 mois. Il n'existe aucune thérapie ciblée pour les cystadénocarcinomes. Quelques rares expériences ont rapporté sous forme de cas clinique des patients atteints de formes non résécables ou métastatiques traités avec peu de succès par radiothérapie ou chimiothérapie, ou chimioembolisation artérielle. Dans une méta-analyse de 112 cas de cystadénocarcinome, Lauffer *et al.* ont rapporté une survie de 33 % à 5 ans pour les patients ayant une tumeur non résécable traitée par radiothérapie et chimiothérapie (53). Récemment, un cas clinique a rapporté l'observation d'une patiente traitée par l'apatinib, un agent anti VEGF, avec une absence de progression tumorale pendant 1 an (54). En raison du manque de données, aucune recommandation fondée sur les preuves ne peut être faite sur le rôle de la chimiothérapie et de la radiothérapie, et il n'existe pas de chapitre sur les cystadénocarcinomes dans le Thésaurus National de Cancérologie Digestive.

Tumeurs papillaires intracanalaires

Les tumeurs papillaires intracanalaires (TPI), anciennement nommées « papillomatose biliaire », sont caractérisées par une communication avec les voies biliaires et une dilatation des voies biliaires en aval due à la production de mucine luminale. Les TPI peuvent se développer n'importe où le long des voies biliaires. Elles ont un potentiel malin variable et sont classées en 5 stades : 1) TPI en dysplasie intraépithéliale de bas grade ou de grade intermédiaire, 2) en dysplasie de haut grade, 3) avec carcinome *in situ*, 4) avec envahissement microscopique, et 5) TPI associées à un carcinome invasif (21,43). Bien que l'étiopathogénie exacte de ces tumeurs ne soit pas encore complètement élucidée, on pense que l'inflammation chronique des voies biliaires secondaire à la maladie lithiasique, à la distomatose à Clonorchis sinensis, (fréquente en Asie), et au reflux de liquide pancréatique dans les voies biliaires (en cas de long canal commun bilio-pancréatique) pourrait être le facteur clé de la genèse et de l'oncogenèse des TPI (43).

Épidémiologie et présentation clinique

Les TPI sont très rares (moins de 300 cas rapportés), touchent les patients d'âge moyen, entre 40 et 70 ans, avec une légère prédilection pour le sexe masculin. Les pays d'Extrême-Orient (Japon, Corée, Taïwan) sont les plus touchés. Les TPI peuvent être asymptomatiques mais entraînent le plus souvent des douleurs de l'hypochondre droit, des épisodes récurrents d'angiocholite, ou un ictère obstructif intermittent. L'obstruction des voies biliaires peut être secondaire à la lithiase biliaire, fréquente, au détachement de débris tumoraux, ou à l'hypersécrétion de mucine.

Anatomopathologie

Macroscopiquement, les TPI se présentent sous la forme de masses papillaires friables, solitaires ou plus souvent multifocales touchant les voies biliaires intrahépatiques et/ ou extrahépatiques. Typiquement, ces lésions ont une sécrétion muqueuse et affichent une croissance lente. Microscopiquement, les cellules tumorales épithéliales biliaires présentent une prolifération papillaire très caractéristique avec de délicates tiges fibrovasculaires visibles dans les voies biliaires. En l'immunohistochimie, les TPI sont classés en quatre sous-types :pancréatobiliaire (le plus courant), intestinal, gastrique et oncocytaire (21,44).

Imagerie

En imagerie, les TPI sont classées en quatre types : type 1 : masse intracanalaire associée à une dilatation canalaire en amont ; type 2 : dilatation biliaire marquée sans masse visible ; type 3 : masse visible avec dilatation du biliaire en amont et en aval ; type 4 : dilatation kystique la voie biliaire avec masse papillaire (55). L'échographie peut détecter la dilatation biliaire et ses éventuelles conséquences, comme la présence de calculs, mais sa sensibilité est faible pour détecter les masses intracanalaires. Le scanner injecté décrit typiquement des masses intracanalaires prenant le contraste au temps artériel et se lavant au temps portal. Cette dernière caractéristique permet de discriminer les TPI des cholangiocarcinomes qui présentent en général un contingent fibreux qui entraînent une prise de contraste persistante et augmentant aux temps tardifs (43). La sensibilité du scanner pour la détection des TPI (50 %) reste néanmoins insuffisante. À l'IRM, les TPI formant une masse intracanalaire présentent une intensité beaucoup plus faible que celle de la bile en T2, ce qui facilite leur détection. L'IRM de diffusion pourrait favoriser la détection d'un carcinome invasif.

Les TPI de type 2 peuvent être difficiles à identifier au scanner et à l'IRM. Ceci est principalement dû au fait que la tumeur mucineuse est alors généralement isodense au scanner et isointense en IRM par rapport à la bile, ce qui la rend très difficile à détecter. Pour ces tumeurs, la cholangio-IRM est nécessaire pour détecter le « *thread sign* », un signe peu sensible mais hautement spécifique de TPI (Sp > 99 %), caractérisé par des stries hypointenses linéaires ou curvilignes intracanalaires dans les voies biliaires dilatées (56). Les TPI de type 4 peuvent être confondues avec des kystes biliaires simples, particulièrement lorsque la masse papillaire n'est pas visible ou passe inaperçue dans un kyste de grand volume. C'est la mise en évidence, en cholangio-IRM, d'une communication de la lésion kystique avec la voie biliaire, qui permet alors de rétablir le diagnostic. L'utilisation d'un produit de contraste hépatobiliaire (exemple : Multihanse®) peut aussi améliorer la détection de cette communication (43).

Il existe peu de données sur l'intérêt du PET-scan au FDG dans la prise en charge des TPI. Celui-ci pourrait être utile pour détecter une dysplasie de haut grade ou un carcinome invasif. La CPRE peut quant à elle détecter les tumeurs sous forme de défauts de remplissage irréguliers sur la paroi des voies biliaires et constater un écoulement de liquide mucineux par la papille. La cholangioscopie peut visualiser directement la partie solide d'une TPI, évaluer son extension dans les voies biliaires faire un brossage et des biopsies qui confirmeront le diagnostic (43).

Traitement

Compte tenu du potentiel malin des TPI, la résection chirurgicale est le traitement de choix. L'étendue de la résection chirurgicale dépend du degré d'atteinte des voies biliaires. Elle est surtout adaptée aux formes localisées. Un examen extemporané des marges de section doit être réalisé pour compléter si besoin la résection hépatique, l'étendre au cholédoque, ou réaliser une duodénopancréatectomie céphalique. Un curage ganglionnaire est indispensable. L'examen de la pièce d'exérèse pourra justifier d'un recours secondaire à la transplantation en cas de carcinome in situ ou invasif, à condition qu'il n'existe pas de ganglions envahis (21). Cette stratégie s'accompagne d'un risque significatif de récidive locale et d'apparition d'un cholangiocarcinome, qui justifient une surveillance à vie. Pour certains, la transplantation hépatique avec résection complète du cholédoque, voire duodénopancréatectomie céphalique, doit être envisagée d'emblée, même en l'absence d'épisodes angiocholitiques, car elle constitue le traitement « idéal » de ces tumeurs rares. Les résultats ne sont toutefois pas garantis, et l'évolution post transplantation restera défavorable en cas de tumeur invasive découverte sur l'explant. Cela peut justifier l'examen extemporané préalable d'une pièce de résection partielle de la lésion prédominante et des ganglions, qui contre-indiqueront la transplantation en cas d'envahissement ganglionnaire ou de carcinome invasif (57). Lorsque la chirurgie est contre-indiquée, les alternatives thérapeutiques incluent le drainage biliaire percutané et les traitements cholangioscopiques locaux tels que la radiofréquence, l'ablation au laser et la coagulation au plasma d'argon. Dans l'ensemble, les TPI ont un meilleur pronostic que les cholangiocarcinomes des voies biliaires. Le taux de survie sans maladie à 5 ans serait de 81 % chez les patients ayant subi une résection chirurgicale curative. Cependant, des facteurs tels qu'une marge de résection chirurgicale positive, la présence d'adénopathies, une profondeur d'envahissement tumoral ≥ 5 mm et la présence de composants de carcinome invasif ≥ 10 % sont associés à un mauvais pronostic (43).

Kyste à revêtement cilié

Le kyste à revêtement cilié, lésion extrêmement rare, aussi appelée « kyste hépatique cilié congénital de l'intestin antérieur », est une lésion solitaire, généralement située dans la région sous-capsulaire du segment IV. Sa paroi est tapissée par un épithélium cylindrique pseudostratifié et cilié surmontant un tissu conjonctif, des fibres musculaires lisses et une capsule fibreuse périphérique. Il n'y a pas de canal biliaire. On suppose que ces kystes proviennent d'un bourgeonnement précoce et anormal de l'intestin primitif antérieur, à l'origine du foie. En imagerie, la lésion mesure moins de 4 cm et sa localisation typique doit faire d'emblée évoquer le diagnostic. Il peut exister à l'échographie un renforcement postérieur. Au scanner, la densité du kyste peut apparaître légèrement moins faible que celle d'un kyste biliaire simple. En IRM, le signal interne est de façon similaire légèrement plus hypointense en T2 et hyperintense en T1 par rapport au signal d'un kyste simple. Il n'existe jamais de réhaussement après injection de produit de contraste. Les kystes à revêtement cilié peuvent être symptomatiques en raison de leur localisation sous capsulaire. Ils sont décrits comme des lésions bénignes mais on a rapporté un potentiel de transformation maligne en carcinome épidermoïde, justifiant la réalisation une résection chirurgicale prophylactique lorsque le diagnostic est confirmé (1,43).

Kystes péribiliaires

Les kystes péribiliaires sont des dilatations kystiques macroscopiquement visibles des glandes peribiliaires (figure 7). Ils sont situés dans le hile hépatique et mesurent jusqu'à 1 cm de diamètre. Ils ont été décrits en association avec les maladies hépatiques polykystiques congénitales (figure 4E) et la cirrhose (58). Un nombre considérable de patients atteints de cirrhose et de pancréatite chronique alcoolique ont des kystes péribiliaires, et il a été suggéré que la maladie alcoolique du foie, tout comme son association avec une pancréatite chronique, sont des conditions favorisant la formation des kystes péribiliaires, dont la présence serait étroitement corrélée à l'étendue de la fibrose pancréatique. La fibrose des glandes péribiliaires est en effet l'élément clé de la formation des kystes péribiliaires. Elle peut être secondaire à l'activation des cellules étoilées du foie mais serait surtout provoquée ou aggravée par une adénite alcoolo-induite qui induirait la fibrose cicatricielle des glandes péribiliaires. (59).

À l'imagerie, les kystes péribiliaires peuvent apparaître sous la forme d'amas de kystes discrets au niveau de la bifurcation portale, d'une chaîne de kystes simulant des voies biliaires anormales ou d'une structure tubulaire parallèle aux structures portes près du hile hépatique. Les kystes péribiliaires sont anéchogènes et ne présentent aucun flux détectable à l'examen Doppler. Au scanner, les kystes péribiliaires sont hypodenses sans aucune prise de contraste. En IRM (figure 6F), les kystes péribiliaires

Figure 7 : représentation schématique des glandes péribiliaires. D'après (58)

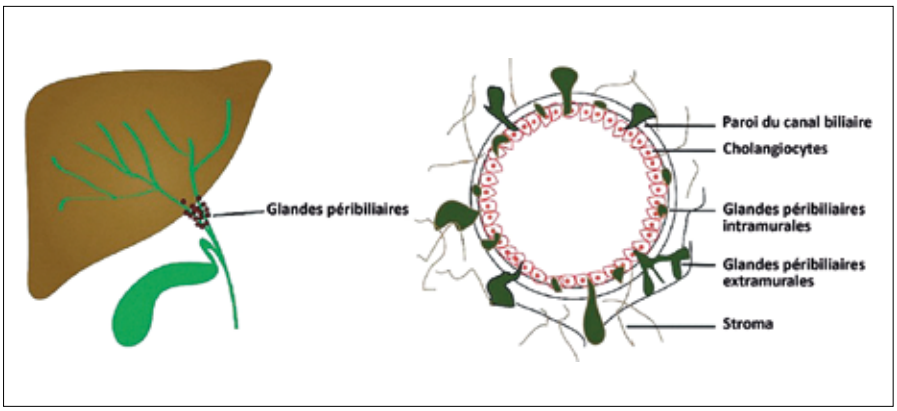


Tableau 3 : lésions hépatiques d'allure kystique

Lésions d'allure kystique	Principaux éléments d'orientation
Infectieuses : Abcès à pyogène, fongique, amibien, échinococcose alvéolaire	Contexte septique, sérologie parasitaire, examen microbiologique du liquide de ponction
Bilome	Contexte chirurgical (chirurgie hépato-biliaire)
Hématome	Contexte traumatique ou chirurgical
Pseudokyste	Pancréatite aiguë ; atteinte du lobe gauche
Endométriose	Jeune femme, douleurs périodiques de l'hypochondre droit
Grossesse extra-utérine intrahépatique	Jeune femme, douleurs de l'hypochondre droit, β-HCG ; atteinte du lobe droit.
Cancers primitifs : carcinome hépato-cellulaire, cholangiocarcinome, angiosarcome.	Hépatopathie chronique (cirrhose, cholangite sclérosante primitive), alphafœtoprotéine, exposition professionnelle
Métastases : tumeurs carcinoïdes, GIST, tumeur ovarienne, pancréatique, sarcome...	Contexte néoplasique ; cancer primitif connu, chimiothérapie
Hamartome mésenchymateux kystique	Enfant < 3 ans

sont hyperintenses en pondération T2 et hypointenses en pondération T1, sans rehaussement après administration de gadolinium. Il existe le plus souvent des images caractéristiques de pancréatite chronique : atrophie pancréatique, calcifications parenchymateuses, et dilatation irrégulière des canaux pancréatiques. Il est important de différencier les kystes péribiliaires d'authentiques voies biliaires dilatées, en particulier dans le cadre d'une biliopathie portale, d'un œdème périportal, de tumeurs kystiques ou d'abcès afin d'éviter des interventions inutiles. En effet, les kystes péribiliaires ne se compliquent pas et ne dégénèrent pas.

Lésions d'allure occasionnellement kystique

De nombreuses lésions, qui ne sont pas classées comme d'authentiques kystes, peuvent se présenter occasionnellement comme des kystes hépatiques (tableau 3). Pour la plupart d'entre elles, le contexte permet d'orienter facilement le diagnostic (1).

Tumeurs bénignes

Hémangiomes kystiques du foie

Certains hémangiomes peuvent rarement se présenter sous une forme kystique, et peuvent être difficiles à caractériser en imagerie lorsque le rehaussement progressif après injection à l'imagerie en coupe, typique des hémangiomes, est mal visualisé.

Hamartomes mésenchymateux

Les hamartomes mésenchymateux sont les deuxièmes tumeurs hépatiques bénignes les plus fréquentes. Elles touchent l'enfant, typiquement avant l'âge de trois ans (43). L'architecture interne est variable : solide, kystique, ou mixte. Dans leur présentation kystique, les hamartomes mésenchymateux se présentent sous la forme d'une large lésion multiloculaire unique à l'imagerie. L'âge permet de différencier cette lésion du cystadénome, qui lui touche les femmes d'âge moyen.

Contexte traumatique ou chirurgical

Hématomes

Les hématomes sont généralement faciles à différencier des autres lésions kystiques par la connaissance d'antécédents, parfois anciens, de traumatisme ou d'intervention chirurgicale ou percutanée. Ils peuvent être en situation sous capsulaire ou en plein parenchyme hépatique. Selon leur stade d'évolution, ils peuvent apparaitre hyperdenses au scanner, hyperintenses en T1 à l'IRM, indiquant la présence de sang, mais ces caractéristiques peuvent disparaître avec le temps et la lésion se présenter comme hétérogène, voire comme un kyste hypodense au scanner (1).

Bilome

Le bilome est une collection intra ou péri-hépatique secondaire à un traumatisme spontané ou iatrogène des voies biliaires. Il s'observe surtout après chirurgie biliaire et apparaît comme une collection anéchogène bien limitée, située à proximité du pédicule hépatique ou de la vésicule biliaire. Il n'existe aucune prise de contraste au scanner (1). En cas de doute diagnostique, une ponction mettant en évidence un liquide riche en bilirubine aura l'avantage supplémentaire d'éliminer une surinfection et de prévenir un cholépéritoine.

Lésions spécifiques des jeunes femmes en âge de procréer

Endométriose hépatique

Le kyste d'endométriose est une lésion parenchymateuse ou sous capsulaire hépatique rare dont l'imagerie peut apparaître complexe avec un caillot nodulaire et septal et/ ou des produits de dégradation du sang. L'existence de douleurs épigastriques ou de l'hypochondre droit périodiques et la coexistence d'une autre localisation d'endométriose aident à faire le diagnostic (43).

Grossesse intrahépatique

Chez une femme jeune présentant une aménorrhée (mais celle-ci est inconstante) et des douleurs de l'hypochondre droit, une lésion kystique touchant typiquement le lobe hépatique droit peut correspondre au sac gestationnel d'une exceptionnelle grossesse extra-utérine intrahépatique. Le fœtus, lorsqu'il est de taille suffisante, peut être parfaitement visible au scanner. Il est souvent encore vivant lors du diagnostic. L'intervention chirurgicale s'impose pour prévenir une rupture capsulaire hémorragique du foie lorsque la lésion est volumineuse, avec ou sans injection préalable de methotrexate pour interrompre la grossesse (60).

Contexte néoplasique

Plusieurs lésions néoplasiques primitives ou secondaires peuvent apparaître kystiques ou pseudokystiques. Cet aspect peut être la conséquence d'une différentiation kystique ou d'une nécrose intratumorale (1).

Tumeurs primitives

Parmi les tumeurs primitives, le carcinome hépatocellulaire et le cholangiocarcinome peuvent exceptionnellement se présenter comme des lésions kystiques, tout comme certains sarcomes primitifs du foie (1). L'aspect kystique peut s'observer après un traitement totalement efficace, (ex : séquestre post-thermoablation d'un carcinome hepatocellulaire) ou partiellement efficace, comme une chimioembolisation, une thérapie ciblée ou une chimiothérapie conventionnelle.

Métastases kystiques

Les métastatiques hépatiques d'allure kystique sont fréquentes et concernent plusieurs cancers primitifs : sarcomes, (liposarcome myxoïde et sarcome embryonnaire qui touche les enfants), tumeurs neuroendocrines (figures 6A, 6B), tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) (figure 6C), tumeurs mucineuses gastro-intestinales et ovariennes, et, bien sûr, les métastases de cystadénocarcinome pancréatique. 50 % des métastases hépatiques kystiques proviendraient d'un cancer colique (2). Les métastases kystiques sont le plus souvent multiples. Le signe radiologique le plus utile au diagnostic est la mise en évidence d'un rehaussement de paroi après injection de produit de contraste au scanner, en IRM ou à l'échographie de contraste, ce qui évoque d'emblée la nature tumorale des lésions (1,43). Lorsque le contexte néoplasique n'est pas connu, que la tumeur primitive n'est pas identifiée, l'examen histologique est indispensable et justifie une biopsie percutanée.

Références

1. Vilgrain V. Lésions kystiques du foie. Gastroenterol Clin Biol 2001;25 :B167-B177.
2. Rawla P, Sunkara T, Muralidharan M, Raj P. An updated review of cystic hepatic lesions. Clin Exp Hepatol 2019;5:22-29.
3. Fuks D, Voitot H, Paradis V, Belghiti J, Vilgrain V, Farges O. Intracystic concentrations of tumour markers for the diagnosis of cystic liver lesions. Brit J Surg 2014;101:408-416.
4. Bakoyiannis A, Delis S, Triantopoulou C, Dervenis C. Rare cystic liver lesions: a diagnostic and managing challenge. World J Gastroenterol 2013;19:7603-7618.
5. Carrim ZI, Murchison JT. The prevalence of simple renal and hepatic cysts detected by spiral computed tomography. Clin Radiol. 2003;58:626-9.
6. Precetti S, Gandon Y, Vilgrain V. Imagerie des lésions kystiques du foie. J Radiol 2007 ;88 :1061-1072
7. Wijnands TFM, Gortjes APM, Gevers TJG, *et al.* Efficacy ans safety of aspiration sclerotherapy of simple hepatic cysts: a systematic review. Am J Radiol 2017;208:201-207.
8. Benzimra J, Ronot M, Fuks D, *et al*. Hepatic cysts treated with percutaneous ethanol sclerotherapy : time to extend the indications to haemorrhagic cysts and polycystic liver disease. Eur Radiol 2014;24:1030-1038.
9. Wijnands TFM, Ronot M, Gevers TJG, *et al.* Predictors of treatment response following aspiration sclerotherapy of hepatic cysts: an international pooled analysis of individual patient data. Eur Radiol 2017;27:741-748.
10. Salame E. Quand opérer un kyste hépatique ? Hepato-Gastro et Oncologie Digestive 2019 ;26 :839-843.
11. Gomez A, Wisneski AD, Luu HY, *et al*. Contemporary Management of Hepatic Cyst Disease: Techniques and Outcomes at a Tertiary Hepatobiliary Center. J Gastrointest Surg. 2021;25:77-84.
12. Furumaya A, van Rosmalen BV, de Graeff JJ, *et al*. Systematic review on percutaneous aspiration and sclerotherapy versus surgery in symptomatic simple hepatic cysts. HPB 2021;23:11-24.
13. Ettel M, Eze O, Xu R. Clinical and biological significance of precursor lesions of intrahepatic cholangiocarcinoma. World J Hepatol. 2015;7:2563-70.
14. Guo Y, Jain D, Weinreb J. Von Meyenburg Complex: Current Concepts and Imaging Misconceptions. J Comput Assist Tomogr. 2019;43:846-851.
15. Panda N, Brackett D, Eymard C, *et al*. Liver Transplantation for Recurrent Cholangitis From Von Meyenburg Complexes. Transplant Direct. 2019;5:e428. doi: 10.1097/TXD.0000000000000867.
16. Jain D, Sarode VR, Abdul-Karim FW, Homer R, Robert ME. Evidence for the neoplastic transformation of Von-Meyenburg complexes. Am J Surg Pathol. 2000;24:1131-9.
17. Parekh V, Peker D. Malignant Transformation in Von-Meyenburg Complexes: Histologic and Immunohistochemical Clues With Illustrative Cases. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2015;23:607-14.
18. Jain D, Ahrens W, Finkelstein S. Molecular evidence for the neoplastic potential of hepatic Von-Meyenburg complexes. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2010;18:166-71.
19. Yang XY, Zhang HB, Wu B, Li AJ, Fu XH. Surgery is the preferred treatment for bile duct hamartomas. Mol Clin Oncol. 2017;7:649-653.
20. Yonem O, Bayraktar Y. Clinical characteristics of Caroli's disease. World J Gastroenterol. 2007;13:1930-1933.
21. Antonini TM, Boillot O, Chiche L, *et al*. Les indications rares de transplantation hépatique. Hépato-Gastro et oncologie digestive 2021 ;28 :75-122.
22. Santos-Laso A, Izquierdo-Sánchez L, Lee-Law PY, *et al*. New Advances in Polycystic Liver Diseases. Semin Liver Dis. 2017;37:45-55.
23. Chauveau D. Polykystoses rénales et polykystoses hépatiques. Hépato-Gastro et oncologie digestive 2019 ;26 :830-838.
24. Zhang ZY, Wang ZM, Huang Y. Polycystic liver disease: Classification, diagnosis, treatment process, and clinical management. World J Hepatol. 2020 27;12:72-83.
25. Boerrigter Masyuk AI, Masyuk TV, Trussoni CE, Pirius NE, LaRusso NF. Autophagy Promotes Hepatic Cystogenesis in Polycystic Liver Disease via Depletion of Cholangiocyte Ciliogenic Proteins. Hepatology. 2022 (in press). doi: 10.1002/hep.32298.
26. Ravine D, Gibson RN, Walker RG, *et al.* Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. Lancet. 1994;343:824-827.
27. MM, Bongers EMHF, Lugtenberg D, Nevens F, Drenth JPH. Polycystic liver disease genes: Practical considerations for genetic testing. Eur J Med Genet. 2021;64:104160.
28. Barbier L, Ronot M, Aussilhou B, *et al.* Polycystic liver disease: Hepatic venous outflow obstruction lesions of the noncystic parenchyma have major consequences. Hepatology. 2018;68:652-662.
29. Waanders E, van Keimpema L, Brouwer JT, *et al*. Carbohydrate antigen 19-9 is extremely elevated in polycystic liver disease. Liver Int. 2009;29:1389-1395.
30. Sherstha R, McKinley C, Russ P, *et al.* Postmenopausal estrogen therapy selectively stimulates hepatic enlargement in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. Hepatology. 1997;26:1282-1286.
31. Aapkes SE, Bernts LHP, Barten TRM, *et al.* Estrogens in polycystic liver disease: A target for future therapies? Liver Int. 2021;41:2009-2019.
32. Gu JY, Lu TF, Li QG, *et al*. Adult polycystic liver disease concomitant with severe anemia due to intracystic bleeding is an indication for liver transplantation: case report and review of literature. J Dig Dis. 2016;17:408-414.

33. Masyuk TV, Masyuk AI, Torres VE, Harris PC, Larusso NF. Octreotide inhibits hepatic cystogenesis in a rodent model of polycystic liver disease by reducing cholangiocyte adenosine 3',5'-cyclic monophosphate. Gastroenterology. 2007;132:1104-1116.

34. Temmerman F, Ho TA, Vanslembrouck R, *et al*. Lanreotide Reduces Liver Volume, But Might Not Improve Muscle Wasting or Weight Loss, in Patients With Symptomatic Polycystic Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13:2353-2359.

35. Munoz-Garrido P, Marin JJ, Perugorria MJ, *et al.* Ursodeoxycholic acid inhibits hepatic cystogenesis in experimental models of polycystic liver disease. J Hepatol. 2015;63:952-961.

36. D'Agnolo HM, Kievit W, Takkenberg RB, *et al.* Ursodeoxycholic acid in advanced polycystic liver disease: A phase 2 multicenter randomized controlled trial. J Hepatol. 2016;65:601-607.

37. Drenth JP, Chrispijn M, Nagorney DM, Kamath PS, Torres VE. Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease. Hepatology. 2010;52:2223-2230.

38. Chebib FT, Harmon A, Irazabal Mira MV, *et al.* Outcomes and Durability of Hepatic Reduction after Combined Partial Hepatectomy and Cyst Fenestration for Massive Polycystic Liver Disease. J Am Coll Surg. 2016;223:118-126.

39. van Keimpema L, Nevens F, Adam R, *et al.* Excellent survival after liver transplantation for isolated polycystic liver disease: an European Liver Transplant Registry study. Transpl Int. 2011;24:1239-1245.

40. Doshi SD, Bittermann T, Schiano TD, Goldberg DS. Waitlisted Candidates With Polycystic Liver Disease Are More Likely to be Transplanted Than Those With Chronic Liver Failure. Transplantation. 2017;101:1838-1844.

41. Kirchner GI, Rifai K, Cantz T, *et al.* Outcome and quality of life in patients with polycystic liver disease after liver or combined liver-kidney transplantation. Liver Transpl. 2006;12:1268-1277. doi: 10.1002/lt.20780. PMID: 16741930.

42. Coquillard C, Berger J, Daily M, *et al.* Combined liver-kidney transplantation for polycystic liver and kidney disease: analysis from the United Network for Organ Sharing dataset. Liver Int. 2016;36:1018-1025.

43. Anderson MA, Bhati CS, Ganeshan D, Itani M. Hepatobiliary mucinous cystic neoplasms and mimics. Abdom Radiol 2021 (in press). doi: 10.1007/s00261-021-03303-5.

44. Shyu S, Singhi AD. Cystic biliary tumors of the liver: diagnostic criteria and common pitfalls. Hum Pathol. 2021;112:70-83.

45. Xu HX, Lu MD, Liu LN, *et al.* Imaging features of intrahepatic biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma on B-mode and contrast-enhanced ultrasound. Ultraschall Med. 2012;33:E241-E249.

46. Vogt DP, Henderson JM, Chmielewski E. Cystadenoma and cystadenocarcinoma of the liver: a single center experience. J Am Coll Surg. 2005;200:727-733.

47. Quigley B, Reid MD, Pehlivanoglu B, *et al.* Hepatobiliary Mucinous Cystic Neoplasms With Ovarian Type Stroma (So-Called "Hepatobiliary Cystadenoma/Cystadenocarcinoma"): Clinicopathologic Analysis of 36 Cases Illustrates Rarity of Carcinomatous Change. Am J Surg Pathol. 2018;42:95-102.

48. Kovacs MD, Sheafor DH, Burchett PF, Picard MM, Hardie AD. Differentiating biliary cystadenomas from benign hepatic cysts: Preliminary analysis of new predictive imaging features. Clin Imaging. 2018;49:44-47.

49. Boyum JH, Sheedy SP, Graham RP, *et al.* Hepatic Mucinous Cystic Neoplasm Versus Simple Biliary Cyst: Assessment of Distinguishing Imaging Features Using CT and MRI. AJR Am J Roentgenol. 2021;216:403-411.

50. Soares KC, Arnaoutakis DJ, Kamel I, *et al*. Cystic neoplasms of the liver: biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma. J Am Coll Surg. 2014;218:119-128.

51. Strasberg SM, Chapman WC. Enucleation of Biliary Cystadenomas: a Review. J Gastrointest Surg. 2021;25:2700-2706.

52. Doussot A, Gluskin J, Groot-Koerkamp B, *et al.* The accuracy of pre-operative imaging in the management of hepatic cysts. HPB. 2015;17:889-95.

53. Läuffer JM, Baer HU, Maurer CA, *et al.* Biliary cystadenocarcinoma of the liver: the need for complete resection. Eur J Cancer. 1998;34:1845-1851.

54. Yang Y, Mai W, Chen W, *et al*. Case Report: Low-Dose Apatinib in the Treatment of Intrahepatic Biliary Cystadenoma With Recurrence and Malignant Transformation. Front Oncol. 2021;11:676092.

55. Park HJ, Kim SY, Kim HJ, *et al*. Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct: Clinical, Imaging, and Pathologic Features. AJR Am J Roentgenol. 2018;211:67-75.

56. Hong GS, Byun JH, Kim JH, *et al*. Thread sign in biliary intraductal papillary mucinous neoplasm: a novel specific finding for MRI. Eur Radiol 2016;26:3112-3120.

57. Vibert E, Dokmak S, Belghiti J. Surgical strategy of biliary papillomatosis in Western countries. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2010;17:241-5.

58. Katabathina VS, Flaherty EM, Dasyam AK, *et al.* "Biliary Diseases with Pancreatic Counterparts": Cross-sectional Imaging Findings. Radiographics 2016;36:374-392.

59. Matsubara T, Sato Y, Igarashi S, *et al.* Alcohol-related injury to peribiliary glands is a cause of peribiliary cysts: based on analysis of clinical and autopsy cases. J Clin Gastroenterol 2014;48:153-9.

60. Wang J, Su Z, Lu S, *et al*. Diagnosis and management of primary hepatic pregnancy: literature review of 31 cases. Arch Gynecol Obstet 2018;298:235-242.

5

Les cinq points forts

- Les kystes biliaires, désormais appelés kystes simples, sont fréquents, souvent de découverte fortuite, bénins, sans aucun potentiel de dégénérescence. L'échographie est le plus souvent suffisante pour leur diagnostic.
- Les kystes simples peuvent se compliquer exceptionnellement de douleurs, d'hémorragie, d'infection ou devenir compressifs, et faire discuter une intervention thérapeutique (alcoolisation ou chirurgie).
- La polykystose hépatique est le plus souvent asymptomatique et associée à une polykystose rénale. Un traitement chirurgical de réduction (fenestration ou résection hépatique) doit être discuté en cas de gêne fonctionnelle, dénutrition, compression biliaire ou hypertension portale.
- La transplantation hépatique doit être envisagée en cas de polykystose compliquée si la chirurgie de réduction n'est pas possible ou si une transplantation rénale est envisagée.
- Les tumeurs mucineuses kystiques (cystadénomes) sont des tumeurs rares, à suspecter chez la femme de plus de 50 ans, en cas de kyste atypique (cloisons, paroi épaisse, dilatation des voies biliaires) et à risque de dégénérescence élevé, nécessitant une chirurgie d'exérèse.

Anticoagulation et hypertension portale

Jean-Baptiste NOUSBAUM

Service d'Hépato-Gastroentérologie, CHU La Cavale Blanche - 29609 BREST Cedex
jean-baptiste.nousbaum@chu-brest.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les indications des anticoagulants dans les hypertensions portales cirrhotiques et non cirrhotiques
- Connaître les risques de l'anticoagulation chez le patient cirrhotique
- Savoir prescrire un anticoagulant et surveiller le traitement chez un patient cirrhotique
- Savoir prescrire un anticoagulant et surveiller le traitement chez un patient atteint d'hypertension portale non cirrhotique

LIENS D'INTÉRÊTS

Pas de conflit d'intérêt en rapport avec cette présentation

MOTS-CLÉS

Thrombose porte
Hypertension portale
Cirrhose
Anticoagulants

ABRÉVIATIONS

AOD : anticoagulants oraux directs
AVK : antivitamine K
HBPM : héparine de bas poids moléculaire
HTP : hypertension portale
MPS : maladie porto-sinusoïdale
TH : transplantation hépatique
TIPS : shunt porto-cave trans-hépatique
TVP : thrombose de la veine porte
VMS : veine mésentérique supérieure

Introduction

L'hypertension portale (HTP), cirrhotique et non cirrhotique, expose au risque de saignement, principalement par rupture de varices œsophagiennes et/ ou gastriques, plus rarement par rupture de varices ectopiques ou du fait d'une gastropathie d'hypertension portale. La cirrhose, malgré les anomalies fréquentes de la coagulation, est associée à un risque de thrombose porte, mais aussi de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire. En cas d'hypertension portale non cirrhotique, il existe un risque élevé de thrombose porte ou de thrombose veineuse profonde s'il existe une thrombophilie. Un traitement anticoagulant peut aussi être indiqué pour une fibrillation atriale, une valvulopathie chez les patients atteints d'HTP. La mise en œuvre d'un traitement anti-coagulant chez les patients atteints d'hypertension portale nécessite de peser les bénéfices et les risques de ce traitement, comme dans toutes les autres situations, mais avec certaines spécificités. Il est nécessaire dans un premier temps d'aborder les anomalies de la coagulation au cours des hépatopathies chroniques pour comprendre le risque de thrombose ou d'hémorragie en cas de cirrhose.

Rappel sur la coagulation au cours des hépatopathies chroniques

Anomalies de la coagulation au cours de la cirrhose

Le foie est à l'origine de la synthèse de la majorité des facteurs de coagulation circulants et des inhibiteurs, ainsi que de quelques composants du système fibrinolytique. De plus, le foie synthétise la thrombopoïétine, l'hormone impliquée dans la production des mégacaryocytes dans la moelle osseuse. À l'état normal, il existe un équilibre entre les facteurs pro-coagulants et les facteurs anti-coagulants. Chez les patients atteints de cirrhose compensée, l'équilibre est proche de la normale. À mesure que la fonction hépato-cellulaire s'altère, il existe des anomalies de la coagulation chez les patients atteints de cirrhose pouvant expliquer les thromboses veineuses observées, alors que les tests de coagulation sont anormalement bas, et plutôt supposés entraîner une hypocoagulabilité. Ces anomalies sont observées en cas de cirrhose compensée et peuvent s'aggraver dans les 2 sens, vers l'hypocoagulabilité comme vers l'hypercoagulabilité en cas de décompensation, d'infection, d'hémorragie, d'insuffisance rénale.

Il existe une diminution des facteurs II, V, VII, IX, X, XI, une diminution des protéines fibrinolytiques. Par contre, il existe une augmentation du taux d'activateur du plasminogène (tPA), une diminution des anticoagulants endogènes (protéine C, protéine S, antithrombine). Le facteur VIII et le facteur von Willebrand (vWF) sont augmentés. L'augmentation du taux de facteur VIII peut s'expliquer par une diminution de la clairance plasmatique, impliquant le facteur vWF. Le facteur vWF, dérivé des cellules endothéliales et des mégacaryocytes, lie le facteur VIII et a pour but de prévenir sa clairance prématurée (1). De plus, il a été montré que l'activité de la protéase de clivage du vWF, ADAMTS13, était diminuée chez les patients ayant une défaillance hépatique aiguë (2).

Tableau 1 : Facteurs anticoagulants et procoagulants au cours de la cirrhose

Facteurs anticoagulants	Facteurs procoagulants
Hémostase primaire Thrombopénie Diminution de production de thrombopoïétine	Augmentation du taux de facteur von Willebrand Diminution du taux d'ADAMTS 13
Coagulation Diminution des facteurs II, V, VII, IX, X, et XI Déficit en vitamine K Hypofibrinogénémie	Augmentation du facteur VIII Diminution du taux de protéine C, de protéine S, d'antithrombine
Fibrinolyse Augmentation du taux d'activateur du plasminogène (tPA)	Diminution du taux de plasminogène

L'hémostase est un processus intégrant des réactions humorales et cellulaires permettant d'une part la formation du caillot et d'autre part de limiter son extension par l'activation de facteurs anticoagulants (tableau 1).

Les facteurs pro coagulants au cours de la cirrhose comportent : l'activation du facteur tissulaire par le facteur VII, l'interaction avec les membranes plaquettaires, la génération de la thrombine, la conversion du fibrinogène en fibrine et la formation du clou plaquettaire. La thrombine, une fois complexée avec la thrombomoduline, active la protéine C plasmatique.

En ce qui concerne les facteurs anticoagulants, la protéine C activée est un puissant anticoagulant. Associée à son cofacteur, la protéine S, elle régule la génération de thrombine par le biais de l'inhibition des formes activées des facteurs VIII et V. L'effet anticoagulant est augmenté par l'antithrombine plasmatique. L'antithrombine III, avec les substances endothéliales héparine-like, inhibe directement la thrombine, et indirectement la thrombine par l'inhibition des formes activées des facteurs IX, X et XI.

Il faut aussi noter que l'insuffisance rénale aiguë est associée à un risque accru de saignement au cours de procédures invasives chez les patients ayant une cirrhose décompensée (3).

Les indications des anticoagulants dans les hypertensions portales cirrhotiques

Avant d'aborder ce chapitre, deux remarques sont nécessaires. La première concerne le traitement anticoagulant de la thrombose des veines hépatiques, qui ne sera pas développé dans cet exposé, bien que le syndrome de Budd-Chiari soit aussi à l'origine d'hypertension portale. Une anticoagulation est indiquée chez tous les patients ayant un syndrome de Budd-Chiari primitif, mais sans utiliser l'héparine non fractionnée, en raison d'un risque accru de thrombopénie à l'héparine chez ces malades. La deuxième concerne les recommandations de la dernière conférence de consensus de Baveno VII, qui ont été publiées récemment et sont intégrées dans ce texte (75).

La thrombose de la veine porte

Incidence et physiopathologie

L'observation par Wanless *et al.* de thromboses de la veine porte ou de thromboses veineuses intra-hépatiques dans les foies explantés chez les malades atteints de cirrhose sévère (4) a été fondamentale. *Wanless et al.* ont bien montré l'existence de zones d'« extinction parenchymateuse » correspondant à des zones d'atrophie liées à une obstruction veineuse, le parenchyme étant remplacé par de la fibrose. L'existence de sténoses fibreuses des veines hépatiques ne permet toutefois pas de conclure quant à leur origine primitive ou secondaire. En revanche, l'incidence et la prévalence de la thrombose de la veine porte (TVP) et de ses branches est associée à la sévérité de l'atteinte hépatique. Chez les patients ayant une cirrhose classée stade A de Child-Pugh, l'incidence de la TVP était de 4,6 % à 1 an et d'environ 11 % à 5 ans dans une étude portant sur 1 243 patients suivis pour le dépistage du carcinome hépato-cellulaire (5). Chez les malades ayant une cirrhose classée stade C de Child-Pugh et candidats à une transplantation hépatique, l'incidence était de 7 % à un an (6), et la prévalence de 5 % à 26 % lors de la TH. Le risque de TVP est plus élevé en cas de stéato-hépatite non alcoolique (7), suggérant que la stéato-hépatite est un facteur prothrombotique.

La thrombose est partielle chez trois-quarts des patients, et elle peut disparaître spontanément dans 40 à 50 % des cas en 3 à 6 mois (8,9).

En Suède, une étude autopsique chez 23 796 sujets a montré que parmi les 254 sujets ayant une TVP, la cirrhose était présente dans 28 % des cas (10).

Contrairement aux thromboses survenant chez les patients ayant un foie non cirrhotique, les facteurs pro-thrombotiques jouent un rôle marginal. Le bilan de thrombophilie n'est donc pas nécessaire chez les patients atteints de cirrhose qui n'ont pas eu d'autre événement thrombotique, ou lorsque les examens biologiques ne suggèrent pas de syndrome myéloprolifératif (11).

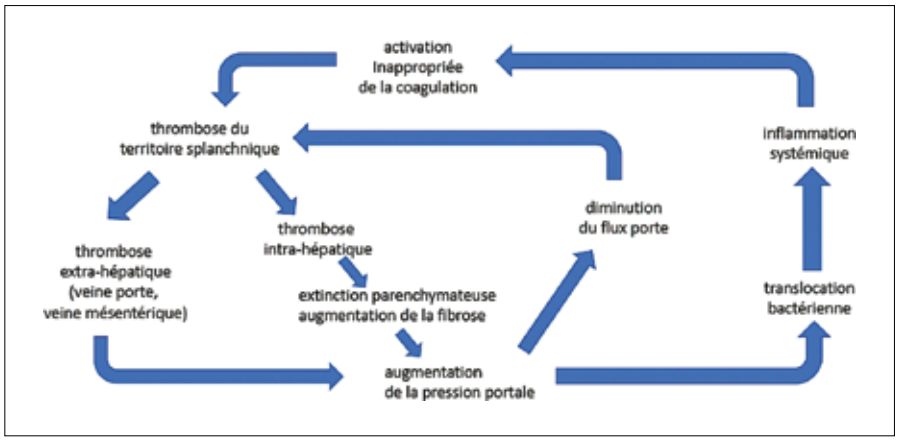
La physiopathologie de la TVP du cirrhotique est complexe ; la survenue d'une TVP et de ses branches peut résulter de plusieurs mécanismes souvent intriqués dont la part respective est difficile à préciser : a) une diminution du flux porte, b) le plus souvent, mais pas toujours, une dysfonction hépato-cellulaire, c) la conséquence d'une inflammation systémique, d) une activation inappropriée de la coagulation, d) des lésions endothéliales associées à e) une augmentation de la translocation bactérienne.

La physiopathogénie est schématisée dans la figure 1, dans l'état actuel des connaissances.

Peut-on prédire la survenue d'une thrombose porte chez les patients atteints de cirrhose ?

Une étude prospective très récente menée chez 369 patients a montré que les facteurs prédictifs de survenue

Figure 1 : Physiopathogénie de la thrombose porte au cours de la cirrhose



d'une thrombose splanchnique étaient principalement liés à la sévérité de l'hypertension portale (une thrombopénie, une vitesse dans le tronc porte < 15 cm/sec, un antécédent de rupture de varices œsophagiennes ou gastriques) (12), et que les anomalies de l'hémostase, innées ou acquises, de même que l'état inflammatoire ne semblaient pas prédire le risque de TVP.

La terminologie et les classifications sont variables dans la littérature (13). On appelle une thrombose récente, un processus thrombotique datant de moins de 6 mois et une thrombose chronique une thrombose présente ou persistante depuis plus de 6 mois (13). Une thrombose est dite partiellement occlusive lorsque le thrombus occupe plus de 50 % de la lumière du vaisseau, et modérément occlusive lorsque le thrombus occupe moins de 50 % de la lumière. Sur le plan anatomique, la classification de Yerdel est la plus utilisée (14). Sarin *et al*. ont proposé une nouvelle classification prenant en compte le siège de la thrombose, son extension, la présentation clinique et l'état du foie sous-jacent (15).

La thrombose splanchnique est-elle un marqueur de sévérité ou un facteur d'aggravation de la maladie hépatique ?

Cette question fait l'objet de débats du fait de l'hétérogénéïté des patients inclus dans les études (avec cirrhose compensée ou décompensée), du type de thrombus (partiel ou complet), des traitements utilisés. L'étude de Nery *et al*. (5) suggère que la TVP chez les patients ayant une cirrhose compensée est la conséquence de la progression de la maladie hépatique plutôt que la cause. Zhang *et al*. (16) ont montré que chez les patients hospitalisés pour décompensation hépatique ceux ayant une thrombose de la veine porte étaient plus fréquemment admis pour rupture de varices œsophagiennes, ce qui est logiquement attendu, bien que dans leur cohorte, la thrombose était non occlusive dans 99 % des cas. Le pronostic après rupture de varices œsophagiennes semble plus sévère en cas de TVP, dans 2 études prospectives (17,18).

Le traitement curatif

Indications

Chez les patients atteints de cirrhose, il peut exister des réticences à proposer un traitement anticoagulant, en raison de la possibilité de reperméabilisation spontanée de la veine porte d'une part, et du risque hémorragique supposé plus élevé que chez les patients non cirrhotiques d'autre part. Il est par ailleurs prouvé que la thrombose porte occlusive est associée à un risque accru de saignement et de décès lié à l'hypertension portale. L'impact d'une thrombose partielle sur le pronostic pourrait être relatif chez les patients atteints de cirrhose. Par conséquent, l'indication du traitement anticoagulant et le moment de son instauration doivent être discutés.

En effet, plusieurs études ont montré un taux de reperméabilisation spontanée de l'ordre de 40 % (0-70 %) (8,9). Dans l'étude prospective de Nery *et al*. portant sur une cohorte de 1 243 patients avec un suivi moyen de 47 mois, la thrombose porte variait au cours du temps (5). Celle-ci était non-occlusive dans 86 % des cas (101/118 patients), elle n'était plus détectée sur un examen ultérieur chez 70 % des patients et elle réapparaissait de nouveau chez 19 %. La thrombose partielle transitoire devrait être considérée comme une entité clinique distincte (19), mais il est encore difficile de bien identifier les patients ayant une probabilité élevée de reperméabilisation spontanée. Qi *et al*. (19) ont analysé 14 études, en majorité rétrospectives (9/14). Lorsque l'on examine ces études, on observe une grande hétérogénéïté, liée au caractère rétrospectif ou prospectif, à l'inclusion ou non de patients ayant un carcinome hépatocellulaire, au degré de sévérité de la cirrhose et à la durée de suivi.

Bien qu'il n'y ait pas de caractéristique formelle, la reperméabilisation spontanée était élevée en cas de fonction hépatocellulaire normale ou peu altérée (stade A voire B de Child-Pugh) et de thrombose partielle. Dans l'étude de Néry *et al*. (5), les patients avaient une cirrhose stade A (69,4 %) ou B (30,6 %) de Child-Pugh. Toutefois, deux études contrôlées non randomisées ont montré une faible probabilité de thrombose transitoire chez les patients ne recevant pas d'anticoagulant. Francoz *et al*. ont conduit une étude rétrospective chez les patients inscrits sur liste de transplantation hépatique (TH), et n'ont pas observé de régression spontanée de la thrombose (0/10) (6) contre 42 % de reperméabilisation chez les patients recevant un traitement anticoagulant avec un suivi moyen de 8,1 mois. Or, les patients inscrits sur liste de TH (en dehors des patients inscrits pour carcinome hépatocellulaire) ont généralement une cirrhose décompensée. Senzolo *et al*. ont comparé de façon prospective 35 patients traités pour TVP à un groupe de 21 patients non traités (20). Le taux de reperméabilisation était de 36 % avec un suivi moyen de 21,6 mois dans le groupe recevant un traitement anticoagulant, contre 5 % dans le groupe sans anticoagulant. Une réponse partielle était observée chez 27 % des patients traités par anticoagulant, tandis qu'une progression était observée chez 71 % des patients (15/21) dans le groupe non traité (20). La cirrhose était plus souvent de stade A ou B de Child-Pugh dans le groupe avec reperméabilisation (90 %), que dans le groupe sans reperméabilisation (58 % ; p =0,03).

En écartant les observations associées à des facteurs de risque transitoire de thrombose (chirurgie abdominale, hépato-biliaire, splénectomie), il est

difficile de définir de façon formelle un groupe de patients ayant un profil favorable. Il apparaît donc que les patients ayant une maladie peu sévère avec une thrombose partielle ont une probabilité élevée de reperméabilisation spontanée. Maruyama *et al*. ont aussi suggéré que le diamètre et le flux des collatérales les plus larges étaient associées à une amélioration spontanée (9). Il faut toutefois noter que lors d'une surveillance prolongée, il existe un risque de récidive significatif. Dans l'étude de Maruyama *et al*. (9), une reperméabilisation spontanée était observée chez 20 des 43 patients atteints de cirrhose, et parmi ces 20 patients, 9 (45 %) ont développé une récidive. Par conséquent, si une surveillance rapprochée sans traitement est décidée chez un malade atteint de cirrhose, elle ne devrait concerner que des patients avec une maladie peu sévère, ayant une thrombose partielle, avec un contrôle dans un délai de 1 à 3 mois. En cas de progression du thrombus, d'extension à la veine mésentérique supérieure, le traitement anticoagulant est alors nécessaire. En cas de régression, une surveillance rapprochée est impérative.

Dans les recommandations européennes, les patients qui ont une thrombose extensive à la veine mésentérique supérieure doivent recevoir un traitement anticoagulant en raison du risque d'ischémie veineuse mésentérique (21). Le groupe d'experts français préconise un traitement seulement s'il existe une ischémie symptomatique (11). Les patients qui ont une thrombophilie connue ou une récidive de la thrombose doivent recevoir un traitement au long cours.

Chez les patients candidats potentiels à une transplantation hépatique, une anticoagulation doit être débutée systématiquement (figure 2). Chez les patients en attente de transplantation, la TVP n'était pas indépendamment associée à une surmortalité après ajustement avec les autres paramètres de sévérité de la fonction hépatique (22). Toutefois, sachant que la reperfusion du greffon est critique pour sa survie (23), et que la TVP est associée à une surmortalité après transplantation hépatique (22,24), le traitement anticoagulant est recommandé par les experts de la conférence de Baveno VII.

Chez les patients ayant une thrombose veineuse mésentérique aiguë, le traitement anticoagulant augmente les taux de reperméabilisation, prévient le risque d'ischémie mésentérique et améliore la survie. Dans une étude rétrospective chez 60 patients ayant une thrombose chronique de la veine porte ou de la veine mésentérique supérieure, 18 patients ayant une thrombophilie ont reçu un traitement anticoagulant (25). La reperméabilisation a été obtenue chez 3 patients traités par anticoagulants, chez aucun de ceux qui n'étaient pas anticoagulés. Une récidive hémorragique a été observée chez seulement 2 patients traités par anticoagulants et chez 16 patients sans anticoagulants (25).

Le consensus d'experts français, récemment publié (11) recommande un traitement anticoagulant systématique en cas d'ischémie intestinale symptomatique et chez les patients éligibles à une transplantation hépatique. Chez ces patients, le bénéfice du traitement est documenté. Celui-ci réduit l'incidence des complications de l'hypertension portale, et réduit l'extension de la thrombose (26). Les indications sont parfois non univoques selon les sociétés savantes, européenne (EASL), ou nord-américaine (AASLD) (tableau 2). Les recommandations de la conférence de Baveno VII, non encore publiées, devraient être celles figurant dans le tableau 2.

Efficacité

La plupart des études ont été rétrospectives, avec des critères d'inclusion différents et des schémas d'anticoagulation différents. Les conclusions proviennent de méta-analyses. La méta-analyse de Loffredo *et al*. (27), fréquemment citée, peut être contestée par le fait qu'elle a inclus une étude portant sur l'anticoagulation après pose d'un TIPS, mais elle a apporté des éléments de réponse à plusieurs questions. La méta-analyse très récente de Wang *et al*. a utilisé des critères plus stricts (28).

Chez les patients atteints de cirrhose compensée, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ont été largement évaluées et s'avèrent un traitement efficace et bien toléré (27). Les limites de ce traitement sont : la surveillance de l'activité anti-Xa, l'adaptation à la fonction rénale dans certains cas, les difficultés possibles de compliance en raison de l'administration sous-cutanée.

Les AVK sont efficaces, avec des taux de reperméabilisation élevés chez les patients atteints de cirrhose (29). Chez les patients candidats à la transplantation hépatique, les AVK sont recommandés par certains experts (30). Le taux de recanalisation est estimé à 40 % dans cette population (22).

Figure 2 : Arbre décisionnel en cas de thrombose portale sur terrain cirrhotique

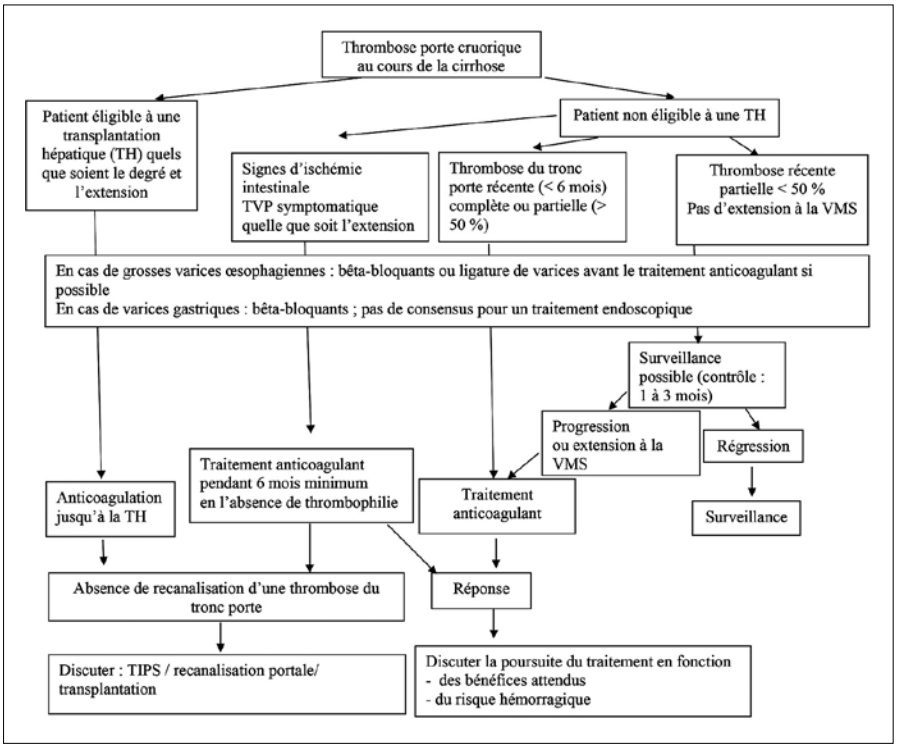


Tableau 2 : Indications du traitement anticoagulant en cas de thrombose splanchnique selon les différentes sociétés savantes

	AASLD (13)	EASL 2016 (21)	Experts français(11)	Baveno VII
Indications formelles	- Ischémie mésentérique - Thrombose récente obstruant > 50 % de la lumière de la VP ou des veines mésentériques	- Patients inscrits sur liste de TH - Ischémie mésentérique - Thrombose de la veine mésentérique supérieure	- Patients inscrits sur liste de TH - Patients éligibles à une TH - Ischémie intestinale	- Patients inscrits sur liste de TH - Patients candidats potentiels à une TH, quels que soient le degré et l'extension de la thrombose - TVP symptomatique quelle que soit l'extension - TVP récente (< 6 mois), complète ou partielle (> 50 %)
Indications discutées	Pas de recommandation de traitement avant TH		Pas d'indication chez les patients non éligibles à une TH, sauf si ischémie intestinale	- TVP récente partielle (<50%), mais surveillance rapprochée (contrôle : 1 à 3 mois) - Si progression ou extension à la VMS : anticoagulation

▪ *AASLD : American Association for the Study of Liver Diseases* ▪ *EASL : European Association for the Study of the Liver*
▪ *TVP: thrombose veineuse porte* ▪ *VMS: veine mésentérique supérieure*

En se référant à la méta-analyse de Loffredo *et al.* (27), portant sur 353 patients atteints de cirrhose compliquée de thrombose portale aiguë, il existait un taux de reperméabilisation de 71 % chez les patients traités par anticoagulants (HBPM ou AVK) *versus* 42 % chez ceux qui ne recevaient pas d'anticoagulants. Il n'y avait pas de différence significative en termes de saignements, majeurs ou mineurs (11 % dans les 2 groupes), mais on notait surtout une différence en termes de progression puisque la thrombose ne progressait « que » chez 9 % des malades traités par anticoagulants contre 33 % chez les malades ne recevant pas d'anticoagulant (27).

Deux autres méta-analyses ont été publiées depuis, celle de Valeriani *et al.* (31) ayant inclus 26 études et 1 475 patients, et celle de Wang *et al.* (28), comportant 33 études et un total de 1 696 patients atteints de cirrhose. La méta-analyse de Wang *et al.* a conclu à une augmentation significative de la reperméabilisation portale (RR=2,61) et de la survie globale (RR=1,11) ainsi qu'à une diminution significative de la progression du thrombus (RR=0,26) par rapport à l'absence d'anticoagulation (28). Le taux de reperméabilisation global était de 71,5 %, comparable à celui de la précédente méta-analyse de Loffredo *et al.* (27). Le taux de reperméabilisation complète était documenté dans 27 études, et il était de 40,8 %.

Les facteurs associés à l'efficacité du traitement anticoagulant en termes de reperméabilisation étaient la précocité du traitement, moins de 6 mois après le diagnostic (29,32). Dans une étude menée chez 65 patients, un modèle a été développé pour prédire l'efficacité de l'anticoagulation et il a été montré dans ce travail que l'absence d'efficacité était associée à une maladie hépatique plus sévère, à l'existence d'une thrombose complète *vs.* partielle, à l'âge du thrombus, et au délai de mise en place du traitement supérieur à 6 mois (32). La méta-analyse de Wang *et al.* (33) montre également que l'instauration précoce des anticoagulants augmente la probabilité de reperméabilisation portale. Les auteurs de cette méta-analyse plaident pour une anticoagulation précoce chez les patients ayant une cirrhose et une thrombose de la veine porte.

Neuf études dans cette méta-analyse rapportaient un taux de récidive à l'arrêt des anticoagulants de 46,5 % (IC95 % : 37,7-69,3). L'anticoagulation à vie est dans ce cas préconisée, et elle doit être décidée en fonction du contexte individuel.

Quels anticoagulants ?

Les HBPM et les AVK sont les molécules les plus étudiées et les plus utilisées pour le traitement des thromboses du système porte ou des veines hépatiques. Une méta-analyse a suggéré que les HBPM seraient plus efficaces que la coumadine (27). Les HBPM représentent le traitement immédiat, car elles sont aussi efficaces que les héparines intra-veineuses, ne nécessitent pas d'adaptation des doses ou de contrôle des tests de coagulation. La mesure de l'activité anti-Xa doit être réalisée chez les patients insuffisants rénaux sévères (DFG < 30 ml/mn), en cas d'obésité ou de dénutrition sévère (tableau 3). La diminution de synthèse de l'antithrombine et la diminution de l'activité anti-Xa, corrélée au degré d'insuffisance hépatocellulaire (34) rendent difficiles l'interprétation des résultats, et pour certains auteurs l'activité anti-Xa ne devrait pas être utilisée pour guider le dosage des HBPM chez les patients atteints de cirrhose (35). Dans la population générale, la valeur cible est comprise entre 0,5 et 1 U/mL au pic soit 4 heures après l'injection. Le dictionnaire Vidal indique que chez les patients ayant une cirrhose, la valeur de l'activité anti-Xa n'est pas fiable et la surveillance n'est pas recommandée. Cela pourrait induire une augmentation des doses d'HBPM et du risque hémorragique chez les patients ayant un score de Child-Pugh élevé (34). Une réduction de dose est requise en cas d'insuffisance rénale.

Les effets secondaires sont rares, excepté la thrombopénie immuno-induite par l'héparine, (TIH) qui a justifié pendant longtemps une surveillance du nombre de plaquettes pendant le traitement (36). Cependant les nouvelles recommandations de surveillance des HBPM de l'AFSSAPS datant de 2019 ne comportent plus de surveillance du taux plaquettaire pendant le traitement par HBPM pour les thromboses veineuses non chirurgicales, à l'exception de la suspicion clinique de TIH et en cas de comorbidité importante rendant cette TIH particulièrement grave. Dans ce cas, il est proposé de surveiller la numération plaquettaire deux à trois fois par semaine du 4e au 14e jour de traitement, puis une fois par semaine pendant un mois si le traitement par l'héparine est poursuivi (Accord

Tableau 3 : Caractéristiques des anticoagulants et leurs effets en cas d'hépatopathie

	HBPM	AVK	AOD
Mode d'administration	SC	PO	PO
Indication	Induction, entretien	Entretien	Entretien
Absorption	Modifiée en cas de choc	Modifiée en cas d'œdème du grêle	Modifiée en cas d'œdème du grêle
Insuffisance rénale	CI en cas d'insuffisance rénale sévère, de dialyse	Pas de modification	CI si insuffisance rénale sévère Posologie à ajuster au DFG selon l'AOD
Hépatopathie	Pas de modification de posologie	Risque de surdosage	*Cf.* tableau 4
Métabolisme par le CYP450	Non	Oui 2C9	Variable selon l'AOD (3A4, 3A5)
Surveillance	Activité anti-Xa	INR	Pas de surveillance
Thrombopénie	Possible	Non	Non
Demi-vie	6-12 H	2-3 jours	2-3 jours
Antidote	Protamine	Vitamine K ou CCP	Ac monoclonaux

SC : sous-cutané ; PO : per os ; CI : contre-indication ; CCP: concentré de complexe prothrombinique

fort). Une diminution du nombre de plaquettes de plus de 50 % impose un bilan de coagulopathie et la recherche d'une TIH (37).

À ce jour, les recommandations émanant de l'Association Européenne pour l'Étude du Foie préconisent l'utilisation d'HBPM à doses adaptées au poids (21). Les héparines non fractionnées sont réservées aux patients ayant une insuffisance rénale sévère, avec un débit de filtration glomérulaire < 15 ml/mn.

Le traitement par HBPM peut être maintenu ou relayé par un AVK ou un AOD. Les AVK sont utilisés en relais après une à deux semaines de traitement par HBPM. Chez ces patients dont l'INR est déjà allongé, la cible entre 2 et 3 est la règle, et une étude chez 23 patients atteints de cirrhose a montré que cet INR cible peut être atteint avec des doses d'AVK comparables à celles des malades non cirrhotiques (38).

En ce qui concerne la place des anticoagulants oraux directs, les données sont encore limitées. Toutefois, on peut constater que les AOD sont bien tolérés chez les patients ayant une cirrhose Child-Pugh A (39-41). Une étude contrôlée randomisée portant sur l'utilisation du rivaroxaban (20 mg par jour en 2 prises) chez 80 malades atteints de cirrhose Child-Pugh A ou B et ayant une TVP a montré un taux de reperméabilisation de la veine porte de 85 % avec les AOD contre 45 % avec la coumadine (42) et une bonne tolérance.

Une méta-analyse récente a examiné l'ensemble des études comparant les AOD et les AVK (43). Elle a inclus onze études (10 observationnelles, et la seule étude randomisée citée ci-dessus), portant sur un total de 552 patients. Elle a montré un taux plus élevé de reperméabilisation portale (RR = 1,67) et un moindre risque de progression de la thrombose (RR = 0,14) par rapport aux AVK. Il n'y avait pas de différence significative en termes de saignement majeur (RR = 0,29 ; IC95 % : 0,08-1,01), de saignement variqueux (RR = 1,29 ; IC95 % : 0,64-2,59) ou de décès (RR = 0,31 ; IC95 % : 0,01-9,57) entre les AOD et les AVK (43).

Quelle durée ?

Le traitement doit être maintenu jusqu'à la transplantation hépatique (TH) chez les malades inscrits sur liste de TH et chez lesquels une recanalisation a été obtenue. Chez les autres patients, le traitement au long cours est poursuivi au moins 6 mois, en l'absence de thrombophilie. Une thrombophilie justifie un traitement permanent. La poursuite est discutée au cas par cas, en évaluant le rapport bénéfices/ risques, initialement, et de manière régulière, tous les 6 mois par exemple. La récidive de la thrombose avait été évaluée à 38 % après reperméabilisation complète et interruption de l'anticoagulation dans l'étude de Delgado *et al.* (29). En cas d'ischémie intestinale initiale, le traitement doit être maintenu au long cours. Les patients ayant une thrombopénie < 50 G/L sont plus à risque d'hémorragie mais aussi de thrombose de la veine porte. En cas d'échec de recanalisation d'une thrombose du tronc porte, et principalement chez les patients inscrits sur liste de TH, le TIPS est recommandé.

Le traitement préventif

L'étude de Villa *et al.* (44) suggère que l'anticoagulation préventive par enoxaparine ne prévient pas seulement la thrombose porte mais améliore aussi la translocation bactérienne, diminue l'inflammation systémique, diminue le risque de décompensation hépatique et améliore la survie. Une étude utilisant un AOD, le rivaroxaban, est en cours (ClinicalTrials.gov NCT 02643212). Il n'y a donc pas à ce jour d'indication à un traitement préventif systématique de la thrombose porte. En revanche, on peut admettre que chez des patients ayant eu une récidive de thrombose splanchnique après résolution sous traitement anticoagulant, une anticoagulation au long cours est indiquée en prévention d'une deuxième récidive, et possiblement à faibles doses d'HBPM ou d'AOD, mais cela reste à démontrer.

La thrombose veineuse profonde au cours de la cirrhose

Incidence

Chez les patients ayant une hépatopathie chronique, le risque de thrombose veineuse profonde n'est pas diminué par rapport aux malades cirrhotiques (45).

Tableau 4 : Les différentes classes d'anticoagulants en fonction du score de Child-Pugh

	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C
HBPM	+	+	+
Calciparine	+	+	+
Anti-vitamine K	+	Possible selon l'INR (2-3)	Possible selon l'INR (2-3)
AOD	+		NON
Apixaban	+	Non recommandé à ce jour	NON
Dabigatran	+	Non recommandé à ce jour	NON
Edoxaban	+	Non recommandé à ce jour	NON
Rivaroxaban	+	NON	NON

Ce risque est supérieur à celui de la population générale, de même que le risque d'accident ischémique. Dans une méta-analyse ayant inclus 11 études portant sur 695 012 patients atteints de cirrhose comparés à un effectif de 1 494 660 sujets contrôles non cirrhotiques, l'odds ratio pour le risque de maladie veineuse thrombo-embolique, tous événements cumulés, était de 1,7 (IC95 % : 1,33-2,17) (46).

Seule une étude n'a pas montré d'augmentation du risque de thrombose veineuse profonde en cas d'hépatopathie chronique modérée à sévère (47), et même une incidence inférieure à celle de la population générale. Toutefois, les études sont concordantes en ce qui concerne la surmortalité liée à la thrombose veineuse profonde chez les patients atteints de cirrhose (48).

Malgré l'hétérogénéïté de ces études, on peut conclure à un risque de thrombose veineuse profonde chez les malades atteints de cirrhose et affirmer que ces patients ne sont pas protégés naturellement vis-à-vis de ce risque. Les données sont encore insuffisantes pour préciser le niveau de risque en fonction du degré de l'hépatopathie et des anomalies de la coagulation.

Traitement curatif de la thrombose veineuse profonde

Les AVK sont le traitement de référence et doivent être utilisés avec les mêmes objectifs d'INR que chez les patients non cirrhotiques (49). En cas de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire, les AOD ont montré une efficacité comparable ou supérieure à celle de la coumadine avec une tolérance comparable, en dehors du contexte de cirrhose. Ils sont administrés per os, une à deux fois par jour, et ne nécessitent pas de surveillance biologique. Les groupes d'experts des disciplines concernées les recommandent en première ligne chez les patients non cirrhotiques (50).

Les AOD, par leur mécanisme d'action, en inhibant la thrombine ou le facteur Xa sans modifier l'antithrombine, pourraient être plus favorables que les AVK chez les patients atteints de cirrhose.

En cas de cirrhose, les informations reposent essentiellement sur des études rétrospectives de faible puissance. Toutefois, nous disposons d'une méta-analyse et d'un essai contrôlé randomisé mené chez des patients atteints de cirrhose virale C compensée.

Sur la base de ces études, les recommandations de la FDA (*Food and Drug Administration*) et de l'EMA (*European Medicines Agency*) utilisent le score de Child-Pugh (tableau 4).

Les AOD sont contre-indiqués en cas de cirrhose sévère (stade C de Child-Pugh). Le dabigatran et l'apixaban pourraient être utilisés, avec beaucoup de prudence, en cas de cirrhose avec insuffisance hépatique modérée (stade B de Child-Pugh et en l'absence de coagulopathie) (51).

L'Association Française pour l'Étude du Foie (AFEF) a émis un avis favorable pour l'utilisation des AOD en cas de cirrhose compensée Child A. Les données sont insuffisantes à ce jour pour émettre une recommandation chez les patients Child B. La posologie des AOD doit être adaptée à la fonction rénale.

Traitement préventif de la thrombose veineuse profonde

L'anticoagulation préventive chez les patients atteints de cirrhose et hospitalisés doit être discutée puisque les anomalies de la coagulation ne préviennent pas le risque de phlébite et/ ou d'embolie pulmonaire. Il existe une réticence à proposer un traitement anticoagulant chez ces patients en raison du risque présumé de saignement, mais il n'y a pas de preuve que l'anticoagulation préventive augmente les complications hémorragiques chez les malades cirrhotiques. Dans l'étude de Villa *et al.* (44), l'utilisation d'enoxaparine à la dose de 4 000 UI/j chez les malades Child-Pugh B/C pendant 48 semaines n'augmentait pas le risque de saignement par rapport à un groupe contrôle recevant un placebo.

Il doit être systématiquement prescrit en cas d'intervention chirurgicale ou d'immobilisation prolongée. On peut considérer qu'en dehors des périodes hémorragiques, notamment lors d'une hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes ou gastriques, ou d'hémorragie ulcéreuse, un traitement anticoagulant par héparine de bas poids moléculaire doit être envisagé.

Les atteintes cardiovasculaires (fibrillation atriale, valvulopathies, …)

Le traitement anticoagulant en cas de fibrillation atriale repose habituellement sur les anticoagulants oraux (AVK ou AOD) chez les patients n'ayant pas de cirrhose. Plusieurs essais cliniques ont montré que les AOD avaient une efficacité comparable à celle des AVK. Les patients ayant une cirrhose étaient généralement exclus

des essais thérapeutiques. Depuis la réalisation de ces essais, quelques études ont comparé les AOD et les AVK pour le traitement de la fibrillation atriale chez les patients atteints de cirrhose. Dans une méta-analyse portant chez 43 532 patients avec maladie chronique du foie avec ou sans cirrhose, les AOD étaient associés à une réduction du risque d'hémorragie majeure de 61 % (HR 0,39) par rapport à la coumadine (52). Une autre méta-analyse a porté uniquement sur les patients atteints de cirrhose et a recensé 3 études incluant un total de 4 011 patients ayant une fibrillation atriale. L'utilisation des AOD était associée à une réduction significative du risque d'accident vasculaire ischémique (HR 0,62), de saignement majeur (HR 0,64), et d'hémorragie intra-crânienne (HR 0,49) par comparaison avec la coumadine (53).

Le traitement anticoagulant est-il un traitement préventif de la cirrhose ?

L'existence de microthrombi dans les petites veines hépatiques et les sinusoïdes est fréquente chez les patients atteints de cirrhose, comme l'ont montré Wanless *et al.* (4). L'étude de Villa *et al.* (44) suggère que l'anticoagulation préventive par enoxaparine ne prévient pas seulement la thrombose porte mais améliore aussi la translocation bactérienne, diminue l'inflammation systémique, diminue le risque de décompensation hépatique et améliore la survie.

Des études portant sur des modèles expérimentaux murins ont montré que l'anticoagulation avec différents types de traitements anticoagulants réduisait le développement de la fibrose. Une étude utilisant le rivaroxaban (54) a montré une diminution de la pression portale par désactivation des cellules étoilées à l'origine de la fibrogenèse.

Il n'existe pas à ce jour de recommandation pour un traitement préventif par les anticoagulants de la fibrose extensive du foie, mais ces concepts méritent la réalisation de travaux, et une étude utilisant le rivaroxaban est en cours (ClinicalTrials.gov NCT 02643212).

Les indications des anticoagulants dans les hypertensions portales non cirrhotiques

Les causes d'hypertension portale non cirrhotique et le risque de thrombose

L'hypertension portale regroupe des maladies variées du foie, qui affectent le système vasculaire et qui sont classées en fonction du site de résistance au flux sanguin hépatique : pré-hépatique, hépatique (pré-sinusoïdal, sinusoïdal, post-sinusoïdal) et supra-hépatique. Les principales causes d'HTP non cirrhotique sont inscrites dans le tableau 5.

Parmi ces différentes causes, la maladie porto-sinusoïdale (MPS) doit être évoquée en cas d'hypertension portale, avec présence de varices œsophagiennes et/ ou gastriques, une splénomégalie > 13 cm de grand axe, une thrombopénie < 150 G/L, et des anomalies biochimiques du foie minimes, ainsi qu'une dureté hépatique mesurée par élastométrie inférieure à celle observée au cours de la cirrhose, généralement inférieure à 10 kPa (55). Le diagnostic repose sur l'examen histopathologique du foie qui ne montre pas de cirrhose, bien que la distinction avec une cirrhose macronodulaire soit parfois difficile. Les maladies systémiques à l'origine de la maladie porto-sinusoïdale sont fréquemment associées à une thrombophilie qui génèrent la MPS et ses complications.

La thrombose de la veine porte

Incidence

La principale complication de la maladie porto-sinusoïdale est la thrombose splanchnique, qui survient chez 40 à 50 % des malades, à savoir une incidence nettement supérieure à celle observée chez les patients atteints de cirrhose (56). Cette incidence élevée est liée d'une part aux maladies prédisposantes qui sont associées à un état prothrombotique, et d'autre part au ralentissement du flux portal secondaire à l'HTP.

Le traitement curatif

Indications

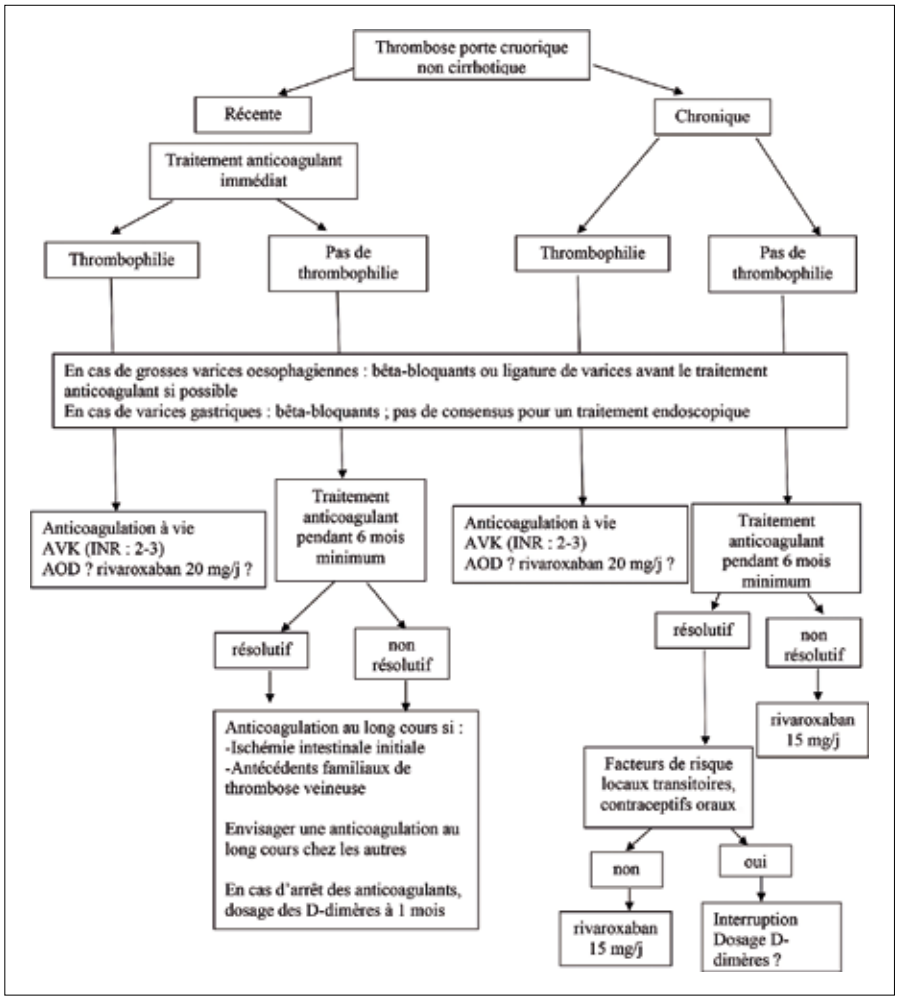
Une anticoagulation curative doit être débutée immédiatement au moment du diagnostic de thrombose veineuse porte (TVP) récente chez un patient n'ayant pas de cirrhose, car la TVP est rarement résolutive spontanément dans ce contexte (figure 3).

Le traitement a un impact net sur la survie en cas de thrombose splanchnique dans ce contexte (57). Le bénéfice est supérieur au risque chez ces patients. Il n'a pas été montré que le risque hémorragique était augmenté si une prophylaxie primaire de la rupture de varices œsophagiennes était bien conduite (58).

Tableau 5 : Principales causes d'hypertension portale non cirrhotique

Pré-sinusoïdal	Sinusoïdal	Post-sinusoïdal
Obstruction de la veine porte (tumorale ou cruorique)	Hépatopathie alcoolique	Syndrome de Budd-Chiari
Maladie porto-sinusoïdale	Stéato-hépatite non alcoolique	Syndrome d'obstruction sinusoïdale
Bilharziose	Hépatites virales chroniques	Tumeurs vasculaires primitives
Fistule artério-veineuse	Maladies infiltrantes	
Maladie polykystique du foie	Maladie de Gaucher	
Fibrose hépatique congénitale	Amylose	
Maladies biliaires (cholangite biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive)	Stéatose hépatique aiguë gravidique	

Figure 3 : Arbre décisionnel face à une thrombose portale cruorique sur foie non cirrhotique



Le traitement anticoagulant chez les patients ayant une thrombose de la veine porte en l'absence de cirrhose repose sur les mêmes principes que ceux recommandés chez les patients cirrhotiques, sauf pour l'utilisation de l'héparine non fractionnée (HNF). En effet, il existe un risque accru de thrombopénie à l'héparine dans ce contexte, et seule l'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/mn) justifierait de discuter son indication, avec d'extrêmes précautions.

Efficacité

Le taux de reperméabilisation de la veine porte et de ses branches atteint près de 40 %, 6 mois après l'initiation des anticoagulants (59).

Quels anticoagulants ?

Le traitement des thromboses veineuses splanchniques chez les patients non cirrhotiques repose en premier lieu sur les HBPM, avec un relais rapide par les AVK (13,21). Les AOD peuvent être utilisés en première intention en l'absence de syndrome des anti-phospholipides (SAPL) ; les données sont insuffisantes chez ces patients atteints de SAPL qui ont un risque de récidive élevé de thrombose artérielle et de thrombose veineuse. Naymagon *et al.* ont montré très récemment dans une étude portant sur 330 patients ayant une thrombose portale non liée à une cirrhose, que les AOD étaient efficaces et sûrs (60). Soixante-cinq patients parmi les 93 traités ont reçu du rivaroxaban, 20 patients de l'apixaban, 8 du dabigatran ; la reperméabilisation complète était observée dans 2/3 des cas (61/93), plus fréquente que dans le groupe recevant de l'enoxaparine (57 %) ou que dans le groupe recevant de la coumadine (31 %). Le taux de complications hémorragiques était significativement inférieur à celui des 108 patients traités par AVK (HR 0,20 ; IC95 % 0,05-0,86 ; p = 0,03) (60).

Bien qu'il n'y ait pas encore d'étude prospective contrôlée, ces résultats suggèrent que les AOD sont une alternative aux HBPM et aux AVK, efficace et bien tolérée.

Quelle durée ?

Le traitement est indiqué en cas de thrombose porte aiguë, pendant au moins 6 mois. Un contrôle par angioscanner doit être effectué 6 mois après le diagnostic de thrombose porte récente. Le traitement au long cours est recommandé chez les patients ayant une thrombophilie documentée, des épisodes de thrombose récidivante, un antécédent d'ischémie intestinale, ou une histoire familiale de thrombose veineuse profonde (61). Une anticoagulation au long cours doit aussi être envisagée chez les patients sans état prothrombotique. En cas d'arrêt des anticoagulants, des D-dimères > 500 ng/mL un mois après l'arrêt du traitement sont associés à un risque élevé de récidive (62).

En cas de thrombose porte chronique ou de cavernome, et chez les patients ayant une TVP récente incomplètement résolutive à 6 mois, une anticoagulation au long cours est recommandée chez les patients ayant une thrombophilie. Un traitement anticoagulant doit néanmoins être envisagé chez les patients sans thrombophilie.

Après reperméabilisation portale, l'avantage d'une anticoagulation à long terme sur le risque de récidive de thrombose chez les patients atteints de thrombose chronique non cirrhotique du système veineux portal était inconnu. Dans un essai randomisé *versus* placebo (étude RIPORT) chez 111 patients atteints de TVP sans facteur de risque élevé de thrombose, le traitement par rivaroxaban à la posologie de 15 mg/jour a significativement réduit le risque de récidive de thrombose veineuse par rapport au groupe contrôle (0/100 personnes-années dans le groupe traité par rivaroxaban *vs.* 19,7/100 personnes-années dans le groupe sans anticoagulant ; p = 0,0008) avec un suivi médian de 11,8 mois (IC95 % [8,8-13,2] (62). Il n'y avait pas d'augmentation du risque d'hémorragie sévère liée à l'hypertension portale (2 dans le groupe rivaroxaban, 1 dans le groupe contrôle).

La prise en charge de l'hypertension portale doit être réalisée selon les recommandations consensuelles. Une endoscopie digestive haute doit être réalisée dans les 2 à 3 mois suivant le diagnostic de la thrombose aiguë. S'il n'y a pas de varice œsophagienne ou gastrique, l'examen doit être répété dans les 12 mois, et tous les 2 à 3 ans.

Il n'existe aucune donnée concernant l'anticoagulation chez les patients ayant une thrombose porte depuis l'enfance ou avec un cavernome en l'absence de thrombophilie.

La prise en charge d'une thrombose portale en l'absence de cirrhose est résumée dans la figure 3.

Le traitement préventif

Considérant le risque élevé de thrombose porte dans ce contexte, il serait légitime de discuter l'indication d'un traitement anticoagulant chez ces patients. Cependant, à ce jour, il n'est pas recommandé de prescrire un traitement anticoagulant en prévention primaire, à moins d'un état prothrombotique avéré et nécessitant par ailleurs une anticoagulation au long cours (21). En prévention secondaire, l'essai RIPORT conclut au bénéfice d'un traitement par rivaroxaban (62).

Les recommandations préconisent une surveillance semestrielle par écho-Doppler hépatique en cas de MPS, bien que l'on ne dispose pas d'étude pour affirmer que cette périodicité est optimale.

Enfin, des études doivent être menées pour savoir si l'utilisation des anticoagulants est susceptible de prévenir l'apparition de signes d'HTP chez les malades atteints de MPS (63).

Les risques de l'anticoagulation en cas d'hypertension portale

En ce qui concerne le risque hémorragique lié à une rupture de varices œsophagiennes, les recommandations sont celles de la conférence de Baveno VI (64) et de Baveno VII pour la prévention primaire : a) traitement par bêta-bloquant ou ligature pour les varices de grande taille en fonction des compétences locales, des préférences du patient en tenant compte des effets secondaires et des contre-indication des 2 stratégies ; b) traitement bêta-bloquant pour les varices de petite taille avec signes rouges ou cirrhose Child-Pugh C. La prévention secondaire repose sur l'association bêta-bloquants et ligature des VO. En l'absence d'anticoagulation, un essai contrôlé randomisé a montré une efficacité comparable du propranolol et des séances de ligature en prévention secondaire de la rupture de varices œsophagiennes chez des patients ayant une hypertension portale non cirrhotique (65).

Il faut d'abord considérer le risque en cas de traitement anticoagulant pour thrombose splanchnique. Contrairement à une croyance traditionnelle que les anticoagulants augmentent le risque hémorragique au cours de l'hypertension portale associée à une thrombose portale, la méta-analyse de Wang *et al.* (28) a montré que le risque hémorragique était significativement diminué en cas de traitement anticoagulant chez les patients atteints de cirrhose par rapport à ceux qui ne recevaient pas de traitement (RR=0,26 ; IC95% : 0,11-0,65 ; p = 0,004). Cela peut s'expliquer par le fait que la reperméabilisation portale s'accompagne d'une baisse de la pression portale et de la pression intra-variqueuse. De plus, dans la plupart des études, une prévention primaire de la rupture des varices était réalisée avant l'anticoagulation.

En ce qui concerne le traitement anticoagulant hors thrombose splanchnique, une étude rétrospective multicentrique a montré que le traitement anticoagulant prescrit pour une thrombose veineuse profonde ou pour une maladie cardio-vasculaire n'augmentait pas le risque d'échec du traitement dans les suites d'une rupture de varices œsophagiennes, ni la mortalité à 6 mois (66).

La prévention primaire de l'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes doit être mise en place avant ou au cours du traitement anticoagulant. Dans le contexte de TVP, il est recommandé de débuter les BB ou la LVO avant le traitement anticoagulant (21). Il n'existe pas de données suffisantes pour choisir entre BB et LVO en prophylaxie primaire chez les patients avec TVP ou cavernome. Dans le cas particulier de thrombose veineuse extensive à la veine mésentérique supérieure, avec des signes cliniques d'ischémie, il ne faut pas retarder la mise en route du traitement anticoagulant.

Il existe un risque de saignement lié aux ulcérations post-ligature de VO dans les 2 semaines suivant la procédure (67), principalement chez les patients ayant une cirrhose stade C de Child-Pugh (68). Ce risque hémorragique en rapport avec un ulcère post-ligature a été évalué à 3,8 % dans une étude cas-contrôle chez 605 patients traités par ligatures de varices œsophagiennes (69).

Il n'y a pas de recommandation consensuelle en ce qui concerne le moment de la ligature par rapport à l'anticoagulation, en dehors de l'urgence thrombotique. Certaines équipes font le choix de différer le début du traitement anticoagulant après l'éradication des varices, tandis que d'autres contre-indiquent la ligature, et d'autres encore font le choix de relayer les anticoagulants oraux par des HBPM lors des séances de ligature (70). Dans l'étude prospective de Senzolo *et al.* (20), les patients ayant des varices de stade II avec signes rouges ou des varices de stade III, avaient des séances de ligature, et le traitement anticoagulant était débuté 15 jours après la dernière séance. Il n'y a pas eu de saignement chez ces 13 malades.

D'autres centres ont opté pour le maintien des anticoagulants pendant les séances de LVO (71,72). En cas de ligature de varices, Bianchini *et al.* (71) n'ont pas montré d'augmentation significative du risque de saignement variqueux chez les patients traités par HBPM par rapport aux patients ne recevant pas de traitement anticoagulant (tableau 6). Guillaume M. *et al.* ont évalué le risque de saignement en cas de séances de ligature de varices œsophagiennes sous traitement anticoagulant oral par antivitamine K (121 séances de LVO chez 30 malades) par comparaison à un groupe ayant une thrombose porte sans traitement anticoagulant (130 séances de LVO chez 13 malades) (72) (tableau 6). Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes en termes d'incidence de saignement d'origine variqueuse (7,4 % *vs.* 4,6 %), mais l'incidence des hémorragies était supérieure à celle observée dans le groupe de patients avec cirrhose sans thrombose porte (0,9 %). Il n'y avait pas de différence en termes de sévérité des hémorragies entre les groupes. L'INR moyen dans le groupe traité par anticoagulant était de 2,3 ± 0,7 *vs.* 1,2 ± 0,2 dans le groupe sans anticoagulant. Cette étude suggère que l'on pourrait réaliser des séances de ligatures de varices œsophagiennes sans arrêter un traitement anticoagulant oral, sous réserve que l'INR soit proche de 2. La récente conférence de consensus de Baveno VII indique que la LVO peut être effectuée sans arrêter les AVK.

Tableau 6 : Ligature de varices œsophagiennes et traitement anticoagulant

Auteurs	Type d'anticoagulant	Population étudiée	Evénements hémorragiques	Mortalité
Bianchini *et al.* , 2018 (71)	HBPM	Étude rétrospective 265 patients, 553 LVO HBPM : 169 LVO Pas d'HBPM : 384	6 hémorragies (2,2 %) HBPM : 3,8 % Pas d'HBPM : 1,6 % P = 0,29	à 4 semaines : 6 décès HBPM : 2,5 % Pas d'HBPM : 2,2 % P = 0,86
Guillaume *et al.*, 2019 (72)	AVK	Etude rétrospective Groupe A : 30 patients avec AVK, 121 LVO Groupe B : 13 patients sans anticoagulants, 130 LVO Groupe contrôle C : 43 patients atteints de cirrhose 220 LVO	Groupe A : 9/121 (7,4 %) Groupe B : 6/130 (4,6 %) Groupe C : 2/220 (0,9 %)	0 (durée moyenne de suivi 48,9 mois ± 44,9)

Cependant, une étude cas témoin nord-américaine rétrospective chez 320 malades cirrhotiques (73) a montré que l'anticoagulation (pour fibrillation atriale chez 57% des patients) était associée à la survenue d'une hémorragie cliniquement significative dans 18% des cas dans les 6 mois suivant l'initiation du traitement. Il s'agissait d'une hémorragie par rupture de varices œsophagiennes dans 24 % des cas, et le risque était significativement augmenté après appariement à un groupe contrôle de patients non cirrhotiques. Deux hémorragies par rupture de varices œsophagiennes ont été fatales (2/59 = 3,4 %). Les auteurs de cette étude recommandent le traitement des varices avant l'initiation du traitement anticoagulant. De plus, une étude rétrospective menée au Japon chez 16 977 patients recevant des anticoagulants oraux (AVK et AOD) ayant eu des gestes endoscopiques thérapeutiques a montré un taux d'hémorragies digestives post-ligature de 17 %, avec un risque nettement supérieur en cas de traitement par coumadine par rapport aux AOD (RR = 17,62 ; IC95 % : 10,3-30,2) (74).

Pour la société européenne d'endoscopie digestive (ESGE), la ligature de varices œsophagiennes est une procédure classée à haut risque hémorragique (70). Les dernières recommandations préconisent un arrêt des AVK pendant 5 jours avant la procédure lorsque le risque thrombotique est faible, et la dernière prise d'AOD 3 jours avant la procédure.

Lorsqu'il s'agit d'une anticoagulation préventive pour la maladie veineuse thrombo-embolique chez le patient atteint de cirrhose, les taux élevés d'hémorragie digestive sont faibles (2,5 % dans l'étude d'Intagliata *et al.*) et non d'origine variqueuse (36).

Chez les malades n'ayant pas eu de reperméabilisation de la TVP aiguë, un dépistage des varices œsophagiennes (VO) doit être fait dans les 6 mois après le diagnostic. En l'absence de VO, il faut faire une endoscopie digestive haute à 1 an et 2 ans.

En cas d'hémorragie digestive par rupture de VO, l'association BB et LVO peut être utilisée en prophylaxie secondaire.

Références

1. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. N Engl J Med. 2011;365(2):147-56.
2. Hugenholtz GC, Adelmeijer J, Meijers JC, Porte RJ, Stravitz RT, Lisman T. An unbalance between von Willebrand factor and ADAMTS13 in acute liver failure: implications for hemostasis and clinical outcome. Hepatology. 2013;58(2):752-61.
3. Hung A, Garcia-Tsao G. Acute kidney injury, but not sepsis, is associated with higher procedure-related bleeding in patients with decompensated cirrhosis. Liver Int. 2018;38(8):1437-41.
4. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, Greig P, Heathcote EJ, Levy G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. Hepatology. 1995;21(5):1238-47.
5. Nery F, Chevret S, Condat B, de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou PE, *et al.* Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. Hepatology. 2015;61(2):660-7.
6. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, *et al.* Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. Gut. 2005;54(5):691-7.
7. Stine JG, Pelletier SJ, Schmitt TM, Porte RJ, Northup PG. Pre-transplant portal vein thrombosis is an independent risk factor for graft loss due to hepatic artery thrombosis in liver transplant recipients. HPB. 2016;18(3):279-86.
8. Luca A, Caruso S, Milazzo M, Marrone G, Mamone G, Crino F, *et al.* Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. Radiology. 2012;265(1):124-32.
9. Maruyama H, Okugawa H, Takahashi M, Yokosuka O. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes. Am J Gastroenterol. 2013;108(4):568-74.
10. Ogren M, Bergqvist D, Bjorck M, Acosta S, Sternby NH. High incidence of concomitant venous thromboembolism in patients with portal vein thrombosis: a population study based on 23 796 consecutive autopsies. J Thromb Haemost. 2007;5(1):198-200.
11. Abergel A, Gasperment M, Nery FG, Buchard B, Lebreton A, Hordonneau C, *et al.* Extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO) in cirrhosis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2020;44(4):497-502.
12. Turon F, Driever EG, Baiges A, Cerda E, Garcia-Criado A, Gilabert R, *et al.* Predicting portal thrombosis in cirrhosis: A prospective study of clinical, ultrasonographic and hemostatic factors. J Hepatol 2021; 75: 1367-1376.
13. Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, Intagliata NM, Superina RA, Roberts LN, *et al.* Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2021;73(1):366-413.

14. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, Karayalcin K, Olliff S, Buckels J, *et al.* Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. Transplantation. 2000;69(9):1873-81.

15. Sarin SK, Philips CA, Kamath PS, Choudhury A, Maruyama H, Nery FG, *et al.* Toward a Comprehensive New Classification of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis. Gastroenterology. 2016;151(4):574-7 e3.

16. Zhang Y, Xu BY, Wang XB, Zheng X, Huang Y, Chen J, *et al.* Prevalence and Clinical Significance of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis and Acute Decompensation. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(11):2564-72 e1.

17. D'Amico G, De Franchis R, Cooperative Study G. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. Hepatology. 2003;38(3):599-612.

18. Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, Menchise A, Martino R, Manguso F, *et al.* Splanchnic vein thrombosis and variceal rebleeding in patients with cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012;24(12):1381-5.

19. Qi X, Guo X, Yoshida EM, Mendez-Sanchez N, De Stefano V, Tacke F, *et al.* Transient portal vein thrombosis in liver cirrhosis. BMC medicine. 2018;16(1):83.

20. Senzolo M, T MS, Rossetto V, Burra P, Cillo U, Boccagni P, *et al.* Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. Liver Int. 2012;32(6):919-27.

21. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. J Hepatol. 2016;64(1):179-202.

22. Chen H, Turon F, Hernandez-Gea V, Fuster J, Garcia-Criado A, Barrufet M, *et al.* Nontumoral portal vein thrombosis in patients awaiting liver transplantation. Liver Transpl. 2016;22(3):352-65.

23. Hibi T, Nishida S, Levi DM, Selvaggi G, Tekin A, Fan J, *et al.* When and why portal vein thrombosis matters in liver transplantation: a critical audit of 174 cases. Ann Surg. 2014;259(4):760-6.

24. Zanetto A, Rodriguez-Kastro KI, Germani G, Ferrarese A, Cillo U, Burra P, *et al.* Mortality in liver transplant recipients with portal vein thrombosis - an updated meta-analysis. Transpl Int. 2018;31(12):1318-29.

25. Orr DW, Harrison PM, Devlin J, Karani JB, Kane PA, Heaton ND, *et al.* Chronic mesenteric venous thrombosis: evaluation and determinants of survival during long-term follow-up. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(1):80-6.

26. Chen H, Liu L, Qi X, He C, Wu F, Fan D, *et al.* Efficacy and safety of anticoagulation in more advanced portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2016;28(1):82-9.

27. Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, Violi F. Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 2017;153(2):480-7 e1.

28. Wang L, Guo X, Xu X, De Stefano V, Plessier A, Noronha Ferreira C, *et al.* Anticoagulation Favors Thrombus Recanalization and Survival in Patients With Liver Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: Results of a Meta-Analysis. Adv Ther. 2021;38(1):495-520.

29. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achecar L, Catalina MV, Garcia-Criado A, *et al.* Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(7):776-83.

30. Northup P, Reutemann B. Management of Coagulation and Anticoagulation in Liver Transplantation Candidates. Liver Tranpl. 2018;24(8):1119-32.

31. Valeriani E, Di Nisio M, Riva N, Cohen O, Porreca E, Senzolo M, *et al.* Anticoagulant Treatment for Splanchnic Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thromb Haemost. 2021;121(7):867-76.

32. Rodriguez-Castro KI, Vitale A, Fadin M, Shalaby S, Zerbinati P, Sartori MT, *et al.* A prediction model for successful anticoagulation in cirrhotic portal vein thrombosis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019;31(1):34-42.

33. Wang Z, Jiang MS, Zhang HL, Weng NN, Luo XF, Li X, *et al.* Is Post-TIPS Anticoagulation Therapy Necessary in Patients with Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis? A Randomized Controlled Trial. Radiology. 2016;279(3):943-51.

34. Bechmann LP, Sichau M, Wichert M, Gerken G, Kroger K, Hilgard P. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cirrhosis. Liver Int. 2011;31(1):75-82.

35. Senzolo M, Garcia-Tsao G, Garcia-Pagan JC. Current knowledge and management of portal vein thrombosis in cirrhosis. J Hepatol. 2021;75(2):442-53.

36. Intagliata NM, Henry ZH, Shah N, Lisman T, Caldwell SH, Northup PG. Prophylactic anticoagulation for venous thromboembolism in hospitalized cirrhosis patients is not associated with high rates of gastrointestinal bleeding. Liver Int. 2014;34(1):26-32.

37. Gruel Y, De Maistre E, Pouplard C, Mullier F, Susen S, Roullet S, *et al.* Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. Anaesth Crit Care Pain Med. 2020;39(2):291-310.

38. Tripodi A, Primignani M, Braham S, Chantarangkul V, Clerici M, Moia M, *et al.* Coagulation parameters in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis treated sequentially with low molecular weight heparin and vitamin K antagonists. Dig Liver Dis. 2016;48(10):1208-13.

39. Hum J, Shatzel JJ, Jou JH, Deloughery TG. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs traditional anticoagulants in cirrhosis. Eur J Haematol. 2017;98(4):393-7.

40. Intagliata NM, Maitland H, Pellitier S, Caldwell SH. Reversal of direct oral anticoagulants for liver transplantation in cirrhosis: A step forward. Liver Transpl. 2017;23(3):396-7.

41. De Gottardi A, Trebicka J, Klinger C, Plessier A, Seijo S, Terziroli B, *et al.* Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. Liver Int. 2017;37(5):694-9.

42. Hanafy AS, Abd-Elsalam S, Dawoud MM. Randomized controlled trial of rivaroxaban versus warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis. Vascul Pharmacol. 2019;113:86-91.

43. Koh JH, Liew ZH, Ng GK, Liu HT, Tam YC, De Gottardi A, *et al.* Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonist for portal vein thrombosis in cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. Koh *et al.* Dig Liver Dis 2022;54: 56-62. 2021.

44. Villa E, Camma C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, *et al.* Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. Gastroenterology. 2012;143(5):1253-60 e4.

45. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-Bednarz A, Caldwell SH, *et al.* Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. Am J Gastroenterol. 2006;101(7):1524-8; quiz 680.

46. Ambrosino P, Tarantino L, Di Minno G, Paternoster M, Graziano V, Petitto M, *et al.* The risk of venous thromboembolism in patients with cirrhosis. A systematic review and meta-analysis. Thromb Haemost. 2017;117(1):139-48.

47. Barba R, Gonzalvez-Gasch A, Joya Seijo D, Marco J, Canora J, Plaza S, *et al.* Venous thromboembolism in patients with liver diseases. J Thromb Haemost. 2018;16(10):2003-7.

48. Sogaard KK, Horvath-Puho E, Gronbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sorensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. Am J Gastroenterol. 2009;104(1):96-101.

49. Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger NJ, Giugliano RP. Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease. J Am Coll Cardiol. 2018;71(19):2162-75.

50. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, *et al.* Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e419S-e96S.

51. Hoffmann C, Leven C, Le Mao R, De Moreuil C, Lacut K. [Direct oral anticoagulants: In which indications? Which one to prescribe? For or against their use in frail patients and in atypical cases? Which monitoring and management haemorrhage complications?]. Rev Med Int. 2020;41(9):598-606.

52. Menichelli D, Ronca V, Di Rocco A, Pignatelli P, Marco Podda G, Car. Direct oral anticoagulants and advanced liver disease: A systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Invest. 2021;51(3):e13397.

53. Lee ZY SB, Teo YH, Teo YN, Syn NLX, Yeo TC, Wong RCC, *et al*. Comparison of the Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists in Patients with Atrial Fibrillation and Concomitant Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Cardiovasc Drugs. 2021:doi: 10.1007/s40256-021-00482-w. Epub ahead of print.

54. Vilaseca M, Garcia-Caldero H, Lafoz E, Garcia-Irigoyen O, Avila MA, Reverter JC, *et al.* The anticoagulant rivaroxaban lowers portal hypertension in cirrhotic rats mainly by deactivating hepatic stellate cells. Hepatology. 2017;65(6):2031-44.

55. Elkrief L, Lazareth M, Chevret S, Paradis V, Magaz M, Blaise L, *et al*. Liver Stiffness by Transient Elastography to Detect Porto-Sinusoidal Vascular Liver Disease With Portal Hypertension. Hepatology. 2021;74(1):364-78.

56. Gioia S, Nardelli S, Pasquale C, Pentassuglio I, Nicoletti V, Aprile F, *et al.* Natural history of patients with non cirrhotic portal hypertension: Comparison with patients with compensated cirrhosis. Dig Liver Dis. 2018;50(8):839-44.

57. Ageno W, Riva N, Schulman S, Beyer-Westendorf J, Bang SM, Senzolo M, *et al*. Long-term Clinical Outcomes of Splanchnic Vein Thrombosis: Results of an International Registry. JAMA Intern Med. 2015;175(9):1474-80.

58. Spaander MC, Hoekstra J, Hansen BE, Van Buuren HR, Leebeek FW, Janssen HL. Anticoagulant therapy in patients with non-cirrhotic portal vein thrombosis: effect on new thrombotic events and gastrointestinal bleeding. J Thromb Haemost. 2013;11(3):452-9.

59. Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, *et al.* Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. Hepatology. 2010;51(1):210-8.

60. Naymagon L, Tremblay D, Zubizarreta N, Moshier E, Troy K, Schiano T, *et al*. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants in noncirrhotic portal vein thrombosis. Blood Adv. 2020;4(4):655-66.

61. Heurgue A, Habes D, Brugel M, Franchi-Abella S, Condat B, Valla D, *et al.* Recent (non-cirrhotic) extrahepatic portal vein obstruction. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2020;44(4):460-5.

62. Plessier A, Goria O, Cervoni J-P, Ollivier-Hourmand I, Bureau C, Poujol-Robert A, *et al.* Prophylaxis of recurrent thrombosis by rivaroxaban in patients with non-cirrhotic chronic portal vein thrombosis (PVT): a multicentre randomized controlled study testing rivaroxaban vs no anticoagulation. J Hepatol. 2021;75(Suppl. 2).

63. Gioia S, Nardelli S, Ridola L, Riggio O. Causes and Management of Non-cirrhotic Portal Hypertension. Curr Gastroenterol Rep. 2020;22(12):56.

64. de Franchis R, 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(3):743-52.

65. Sarin SK, Gupta N, Jha SK, Agrawal A, Mishra SR, Sharma BC, *et al*. Equal efficacy of endoscopic variceal ligation and propranolol in preventing variceal bleeding in patients with noncirrhotic portal hypertension. Gastroenterology. 2010;139(4):1238-45.

66. Cerini F, Gonzalez JM, Torres F, Puente A, Casas M, Vinaixa C, *et al.* Impact of anticoagulation on upper-gastrointestinal bleeding in cirrhosis. A retrospective multicenter study. Hepatology. 2015;62(2):575-83.

67. Kumarasena RS, Niriella MA, Kalubowila U, de Silva AP, Dassanayake AS, de Silva HJ. Bleeding from oesophageal ulceration induced by endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis. Gut. 2010;59(11):1586.

68. Vieira da Rocha EC, D'Amico EA, Caldwell SH, Flores da Rocha TR, Soares ESCS, Dos Santos Bomfim V, *et al.* A prospective study of conventional and expanded coagulation indices in predicting ulcer bleeding after variceal band ligation. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(9):988-93.

69. Vanbiervliet G, Giudicelli-Bornard S, Piche T, Berthier F, Gelsi E, Filippi J, *et al*. Predictive factors of bleeding related to post-banding ulcer following endoscopic variceal ligation in cirrhotic patients: a case-control study. Alim Pharmacol Ther. 2010;32(2):225-32.

70. Veitch AM, Radaelli F, Alikhan R, Dumonceau JM, Eaton D, Jerrome J, *et al*. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline update. Gut. 2021;70(9):1611-28.

71. Bianchini M, Cavani G, Bonaccorso A, Turco L, Vizzutti F, Sartini A, *et al.* Low molecular weight heparin does not increase bleeding and mortality post-endoscopic variceal band ligation in cirrhotic patients. Liver Int. 2018;38(7):1253-62.

72. Guillaume M, Christol C, Plessier A, Corbic M, Peron JM, Sommet A, *et al.* Bleeding risk of variceal band ligation in extrahepatic portal vein obstruction is not increased by oral anticoagulation. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018;30(5):563-8.

73. Sasso R, Rockey DC. Anticoagulation Therapy in Patients with Liver Cirrhosis is Associated With an Increased Risk of Variceal Hemorrhage. Am J Med. 2019;132(6):758-66.

74. Nagata N, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Watanabe K, Akiyama J, *et al.* Therapeutic endoscopy-related GI bleeding and thromboembolic events in patients using warfarin or direct oral anticoagulants: results from a large nationwide database analysis. Gut. 2018;67(10):1805-12.

75. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoli C, on behalf of the Baveno VII Faculty. Baveno VII-Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol 2022 (in press).

5

Les cinq points forts

- Au cours de la cirrhose, le risque thrombotique est parfois supérieur au risque hémorragique. Le risque de thrombose de la veine porte augmente avec la sévérité de l'hypertension portale et de l'insuffisance hépatocellulaire.
- Au cours de la cirrhose, le traitement de la thrombose splanchnique aiguë est indiqué chez un patient ayant un projet de transplantation hépatique (TH). Chez les non candidats à la TH, il est indiqué en cas de thrombose récente avec extension à la veine mésentérique supérieure en particulier en cas de signes d'ischémie intestinale.
- Le traitement débute habituellement par une HBPM, relayée rapidement par un AVK. Les anticoagulants oraux directs peuvent être prescrits lorsque la cirrhose est classée stade A de Child-Pugh.
- En cas d'hypertension portale non cirrhotique associée à une thrombose portale, une thrombophilie est le plus souvent en cause et justifie d'un traitement anticoagulant au long cours.
- Le traitement des varices œsophagiennes doit précéder si possible l'introduction du traitement anticoagulant. Il ne semble pas exister d'augmentation significative du risque hémorragique en cas de ligature sous traitement par AVK ou HBPM.

COLO-PROCTOLOGIE

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS

(Réponses consultables sur le site de la FMC-HGE)

➔ Constipation et traitements laxatifs : l'EBM face aux idées reçues

Benoit COFFIN (Colombes)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les affirmations suivantes concernant l'efficacité des règles hygiéno-diététiques au cours du traitement de la constipation, laquelle est vraie ?

- ❍ A. Il est indispensable d'obtenir des apports hydriques supérieurs à 2,5 l/j
- ❍ B. Les pruneaux, le kiwi et les figues ont montré leur efficacité dans des essais randomisés.
- ❍ C. La course à pied (30 min, 2 fois par semaine) augmente le nombre de selles hebdomadaire chez des patients constipés.
- ❍ D. Les fibres insolubles sont plus efficaces et mieux tolérées que les fibres solubles
- ❍ E. L'efficacité d'une supplémentation en fibres a été confirmée par plus de 20 études cliniques de très bonne qualité.

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi les affirmations suivantes concernant l'efficacité des laxatifs osmotiques au cours du traitement de la constipation, laquelle est vraie ?

- ❍ A. Le lactulose agit en augmentant les contractions au niveau du côlon droit.
- ❍ B. Le lactulose est aussi efficace que les macrogols.
- ❍ C. Les macrogols contenant des électrolytes sont aussi efficaces que ceux n'en contenant pas.
- ❍ D. La dose quotidienne minimale quotidienne de macrogols est de 15 grammes.
- ❍ E. Deux études randomisées ont montré que l'association fibres insolubles-macrogols. est plus efficace que chacun des 2 traitements pris isolément.

Question 3

1 seule réponse exacte

Parmi les affirmations suivantes, laquelle est vraie ?

- ❍ A. Le bisacodyl entraine des lésions des plexus nerveux coliques après 3 mois d'utilisation quotidienne.
- ❍ B. Les laxatifs augmentent le risque de survenue d'un cancer colique.
- ❍ C. Au cours de la constipation de transit, l'efficacité des macrogols sur le long terme (18 mois) a fait l'objet de 3 essais randomisés.
- ❍ D. Les macrogols peuvent être utilisés en première intention tant dans la constipation de transit que dans la constipation distale.
- ❍ E. Chez les patients ayant une constipation sévère, une étude randomisée a montré qu'une stratégie TOP-DOWN est plus efficace qu'une stratégie STEP UP.

➔ Rectite post-radique : prévention et traitement

Ghislain STAUTMONT (Toulouse)

Question 1

1 seule réponse exacte

Le traitement des rectites post-radiques chroniques par coagulation au plasma d'argon :

- ❍ A. Est indiqué devant des rectorragies minimes sans retentissement clinique ou biologique
- ❍ B. Peut être réalisé sans risque après une simple préparation par lavement évacuateur
- ❍ C. Doit être renouvelé à intervalle de 7 à 10 jours jusqu'à disparition des saignements
- ❍ D. Permet la disparition complète des saignements dans 3 cas sur 4
- ❍ E. Nécessite 5 séances en moyenne pour l'obtention d'une disparition des saignements

Question 2

1 seule réponse exacte

Concernant le traitement des rectites post-radiques chroniques par formaline :

- ❍ A. La technique d'application par lavement est moins morbide que par tamponnement
- ❍ B. Est moins efficace que la coagulation au plasma d'argon sur les saignements
- ❍ C. Est particulièrement indiquée dans les atteintes hémorragiques diffuses sus-anales
- ❍ D. La formaline recommandée est une concentration de formaldéhyde à 10 %
- ❍ E. Est efficace sur les ulcérations creusantes radiques

Question 3

1 seule réponse exacte

Le traitement des rectites post-radiques chroniques par oxygénothérapie hyperbare :

- ❍ A. N'a jamais fait l'objet d'une étude contrôlée randomisée dans cette indication
- ❍ B. Est aussi efficace que la coagulation au plasma d'argon sur les saignements
- ❍ C. Ne nécessite que 14 séances d'une demi-journée pour être efficace
- ❍ D. N'a aucune efficacité démontrée sur les saignements
- ❍ E. Peut être efficace sur les symptômes fonctionnels anorectaux et vésicaux

➔ incontinence anale : que proposer aux patients ?

Véronique VITTON (Marseille)

Question 1

1 seule réponse exacte

Concernant les explorations dans l'incontinence anale (IA) :

- ❍ A. La manométrie ano-rectale permet le diagnostic des ruptures sphinctériennes
- ❍ B. L'échographie endo-anale est indispensable avant de débuter une rééducation abdomino-périnéale
- ❍ C. L'EMG est indispensable avant une réparation sphinctérienne
- ❍ D. La colpo-cysto-défécographie n'est plus réalisée dans le cadre du bilan de l'IA
- ❍ E. La colpo-cysto-défécographie est essentiellement réalisée dans le bilan pré-opératoire en cas de suspicion de troubles de la statique pelvienne associés

Question 2

1 seule réponse exacte

Concernant le traitement conservateur de l'incontinence anale (IA) :

- ❍ A. L'adjonction de fibres alimentaires doit être évitée pour ne pas aggraver les symptômes
- ❍ B. Les ralentisseurs du transit sont souvent peu efficaces
- ❍ C. Les suppositoires et les lavements sont contre-indiqués dans le traitement de l'IA
- ❍ D. L'électrostimulation est la technique de rééducation de référence dans le traitement de l'IA
- ❍ E. La stimulation du nerf tibial postérieur est un traitement simple, non onéreux et aisément disponible

Question 3

1 seule réponse exacte

Dans le traitement de l'incontinence anale (IA) :

- ❍ A. Les irrigations transanales sont un traitement de première intention
- ❍ B. La neuromodulation des racines sacrées a un taux de succès d'environ 75 %
- ❍ C. La caecostomie endoscopique n'est actuellement plus proposée
- ❍ D. La réparation sphinctérienne doit toujours être proposée en première intention en cas de rupture sphinctérienne obstétricale récente
- ❍ E. Le sphincter artificiel est le traitement chirurgical le plus répandu actuellement

➔ Lésions anales liées aux HPV : des condylomes aux néoplasies intra épithéliales (hors carcinome)

Laurent ABRAMOWITZ (Paris)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quelle est la bonne donnée épidémiologique ?

- ❍ A. 40 % des femmes sont porteuses d'HPV anal
- ❍ B. 10 % des femmes sont porteuses d'HPV anal
- ❍ C. 5 % des hommes hétérosexuels sont porteurs d'HPV anal
- ❍ D. 1 % des hommes sont porteurs d'HPV buccal
- ❍ E. 50 % des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) sont porteurs d'HPV anal

Question 2

1 seule réponse exacte

Quel risque relatif (RR) de cancer anal est exact ?

- ❍ A. Les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) infectés par le VIH ont un RR de 52.
- ❍ B. Les HSH non VIH ont un RR de 10
- ❍ C. Les femmes avec néoplasie cervicale intra épithéliale de haut grade (CIN3) ont un RR de 33
- ❍ D. Les femmes avec antécédents de cancer de la vulve ont un RR de 48
- ❍ E. Les patients atteints de RCH ont un RR de 2

Question 3

1 seule réponse exacte

La recommandation actuelle est de dépister les patients à risque de cancer anal par ?

- ❍ A. Frottis cytologique anal
- ❍ B. Frottis HPV anal
- ❍ C. Anuscopie haute résolution lorsque le frottis est positif
- ❍ D. Recherche d'une méthylation en cas de positivité HPV oncogène
- ❍ E. Examen proctologique avec anuscopie standard

➔ Neuropathie pudendale et syndromes apparentés. Connaître pour soulager

François PIGOT (Talence)

Question 1

1 seule réponse fausse

Une seule des propositions suivantes n'est pas nécessaire au diagnostic de névralgie pudendale :

- ❍ A. Interrogatoire
- ❍ B. Examen clinique
- ❍ C. Electromyographie
- ❍ D. Infiltration anesthésique du nerf pudendal

Question 2

1 seule réponse exacte

Devant des symptômes de névralgie pudendale, l'examen clinique seul permet aisément d'éliminer :

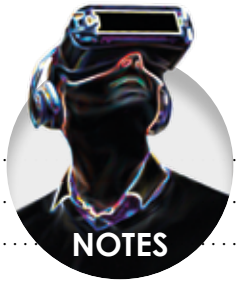
- ❍ A. Une tumeur des racines sacrées
- ❍ B. Une sclérose en plaques
- ❍ C. Un syndrome du muscle piriforme
- ❍ D. Aucune de ces propositions

Question 3

1 seule réponse exacte

L'infiltration anesthésique du nerf pudendal

- ❍ A. Est nécessaire pour poser le diagnostic de névralgie pudendale
- ❍ B. Doit obligatoirement être effectuée sous contrôle scannographique
- ❍ C. Doit être effectuée sous contrôle écho-endoscopique
- ❍ D. Doit comporter l'infiltration de corticoïdes locaux


NOTES

Constipation et traitements laxatifs : l'EBM face aux idées reçues

Benoit COFFIN

Université de Paris, AP-HP Hôpital Louis Mourier - DMU ESPRIT - Service de Gastroentérologie - 92700 COLOMBES
benoit.coffin@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir différencier les différents types de constipation
- Connaître les règles hygiéno-diététiques validées
- Connaître les différentes classes de laxatifs et leurs mécanismes d'action
- Savoir combattre les idées reçues sur l'utilisation des laxatifs
- Savoir utiliser les laxatifs en fonction des différents types de constipation

LIENS D'INTÉRÊTS

Conseil scientifique : Alnylam
Animation de réunions : Mayoly Spindler, Jansen, Tillots

MOTS-CLÉS

Constipation, laxatifs, traitements

Introduction

Une définition simpliste de la constipation pourrait être l'existence de défécations non ou insuffisamment satisfaisantes pour le patient, conséquences de selles peu fréquentes, de difficultés à l'exonération, voire des deux. La persistance de symptômes au-delà de 3, voire 6 mois permet de poser un diagnostic de constipation chronique. Nous n'aborderons dans cette mise au point que les objectifs pédagogiques impartis. Il faut toujours garder à l'esprit que la constipation peut révéler une pathologie organique qu'il faudra rechercher en faisant les examens nécessaires selon le contexte et qu'une constipation peut être induite ou aggravée par de nombreux médicaments. La constipation chronique est un symptôme fréquent. Dans une méta-analyse reprenant 45 études, sa prévalence globale est de 14 % : elle augmente avec l'âge, elle est deux fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme, mais elle est indépendante du niveau socio-économique (1). La constipation chronique entraîne une altération de la qualité de vie de manière similaire à des pathologies considérées comme graves telles que le diabète, la broncho-pneumopathie obstructive ou la dépression (2). Il n'est donc pas étonnant que la constipation génère un certain nombre d'idées reçues et souvent fausses car non basées sur les faits (3).

Savoir différencier les différents types de constipation

Il est habituel de différencier la constipation de transit, secondaire à une augmentation du temps de transit dans le côlon, de la constipation distale secondaire à des troubles de l'évacuation liés à un asynchronisme abdomino-pelvien ou un trouble de la statique pelvienne (rectocèle, intussusception). La définition de la constipation fonctionnelle repose sur les critères de Rome IV (tableau 1) (4). Ces critères associent des symptômes qui évoquent un ralentissement du transit colique, la diminution de la fréquence hebdomadaire des selles, mais aussi des symptômes qui évoquent une constipation distale comme une sensation d'évacuation rectale incomplète, une sensation de blocage ano-rectal ou la nécessité pour le patient de recourir à des manœuvres défécatoires (manœuvres d'extraction digitales, support périnéal). Les critères de Rome IV incluent également la forme et la consistance des selles appréciées par l'échelle de Bristol (figure 1).

Chez les patients ayant moins de 3 selles par semaine, la fréquence des selles n'est pas corrélée au temps de transit colique (5). En revanche, la consistance des selles est bien corrélée au temps de transit colique, les patients ayant des selles Bristol 1 ou 2 ayant une augmentation significative du temps de transit (4). Les signes cliniques évoquant une constipation distale sont également mal corrélés à la présence d'un asynchronisme mis en évidence par un test objectif, l'expulsion d'un ballon intra-rectal (6).

Tableau 1 : Critères de Rome IV pour le diagnostic de constipation fonctionnelle.
Les symptômes doivent être présents durant les 3 derniers mois et être apparus au moins 6 mois auparavant (4)

Présence de 2 ou plus des signes suivants
Effort de poussée dans plus de 25 % des défécations
Scybales ou selles dures (Bristol 1 ou 2) dans plus de 25 % des défécations
Sensation d'évacuation rectale incomplète dans plus de 25 % des défécations
Sensation d'obstruction/blocage ano-rectal dans plus de 25 % des défécations
Manœuvres manuelles pour faciliter l'évacuation des selles (manœuvres digitales, support périnéal) dans plus de 25 % des défécations
Moins de 3 évacuations spontanées par semaine
Des selles liquides sont rarement présentes sans prise de laxatifs
Absence de critères suffisant pour un diagnostic de syndrome de l'intestin irritable

Figure 1 : Échelle de Bristol appréciant la forme et la consistance des selles (4)

Sans recourir à des tests exploratoires, le toucher rectal dynamique, qui consiste à demander au patient de faire des efforts de poussée durant l'examen, a une bonne sensibilité (75-93 %) et une bonne spécificité (59-87 %) pour mettre en évidence une dyssynergie (7,8). La sensibilité et la spécificité des manœuvres digitales endo-anales ou endo-vaginales pour rechercher un trouble de statique pelvienne (rectocèle ou prolapsus non extériorisé) ne sont pas rapportées dans la littérature. Leur présence lors de l'interrogatoire doit orienter vers des explorations morphologiques adaptées comme la défécographie ou la déféco-IRM selon la disponibilité (avis d'expert).

Figure 2 : Mesure du temps de transit colique

Le patient ingère chaque jour, pendant 7 jours, une capsule contenant 10 marqueurs radio-opaques, le 8e jour un ASP est réalisé. Le temps de transit colique (TTC) est calculé de la manière suivante : nombre de marqueurs x 2,4 = TTC en heures

Limites supérieures des valeurs normales (moy + 2 DS) : homme 76,8 h ; femme 91,2 h d'après référence (10).

Finalement, selon Rome IV seul le recours à des techniques d'explorations fonctionnelles permet de différencier avec certitude la constipation de transit de la dyssynergie ano-rectale (9). Le test le plus simple, ne nécessitant aucun matériel spécifique sophistiqué, est le test d'expulsion d'un ballonnet rempli d'eau jusqu'au volume de sensation constante. Il est normal si le patient l'évacue en moins de 60 secondes. Un test normal permet d'éliminer une dyssynergie avec une spécificité de 89 % et une valeur prédictive négative de 97 %. La manométrie ano-rectale, si possible haute résolution, reste l'examen de référence pour mettre en évidence une dyssynergie. La mesure du temps de transit colique par les techniques des marqueurs radio-opaques est la méthode de référence pour poser un diagnostic de constipation de transit (figure 2), les valeurs normales dans la population française ont été définies en 1994 (10).

En pratique quotidienne, le recours à un interrogatoire soigneux et à un examen ano-rectal dynamique est suffisant pour tenter de différencier la constipation de transit et la constipation distale. Les examens complémentaires ne sont utiles que chez les patients ayant des formes sévères ou rebelles aux traitements.

Connaître les règles hygiéno-diététiques validées

Constipation et activité physique

Chez le sujet sain, une activité physique diminue le temps de transit colique. Plusieurs études ont cherché à montrer une relation entre diminution de l'activité physique, en dehors de l'alitement prolongé, et constipation et à l'inverse entre reprise d'une activité physique et amélioration du transit chez des patients constipés, sans effet net sous réserve d'effectifs peu importants (11). Une enquête de population récente menée chez près de 10 000 personnes n'a pas retrouvé de lien significatif entre la diminution de l'activité physique et la constipation (12). À défaut de montrer clairement une efficacité sur le symptôme constipation, il est utile et nécessaire d'inciter les patients à avoir une activité physique régulière pour lutter contre la sédentarité et diminuer les facteurs de risque cardio-vasculaires.

Constipation et apports hydriques

À l'exception des situations extrêmes de stress hydrique avec des apports totaux inférieurs à 500 ml/24 h qui entraînent une diminution du poids de selles, il n'y a aucune relation entre le poids des selles et la quantité d'eau ingérée (3). Quatre études randomisées récentes ont montré que des apports quotidiens de 0,5 à 1 litre d'eau minérale riche en magnésium augmentaient significativement (15 à 20 %) le nombre de selles hebdomadaires (13) . Cet effet bénéfique est sans doute dû à l'effet laxatif du magnésium.

Constipation et pruneaux, kiwis et figues

Le pruneau séché, du sud de la France ou d'ailleurs, a la réputation d'améliorer le transit. Trois études randomisées ont montré que le pruneau (de Californie) (14), la figue séchée (15) et des extraits de kiwi (16) augmentaient significativement, mais de manière modeste, le nombre de selles hebdomadaires. Il est probable que cet effet est dû à l'accumulation de sorbitol dans les fruits secs lors des processus de dessiccation.

Fibres et constipation

Les fibres sont des résidus alimentaires non digérés par l'intestin grêle. Il faut différencier, les fibres insolubles, comme le son de blé et les fibres solubles, comme le psyllium. Les fibres insolubles augmentent le contenu en eau dans le grêle, accélèrent le transit intestinal et colique et augmentent le nombre de selles (17). Mais le son contient des fibres fermentescibles qui peuvent aggraver certains symptômes associés à la constipation comme la douleur, les ballonnements, les flatulences (18). Les fibres solubles que l'on retrouve dans les gommes et les mucilages augmentent le contenu en eau dans le grêle et le côlon, le poids des selles et leur fréquence mais n'augmentent pas les gaz (19).

Plusieurs enquêtes ont montré que, dans une alimentation de type occidental, les apports quotidiens en fibres sont insuffisants, de l'ordre de 60 % de la dose recommandée qui est comprise entre 25 et 40 g par jour. Il est communément admis qu'une alimentation pauvre en fibres est un facteur de constipation, donc qu'une supplémentation est nécessaire. Cependant, dans des études anciennes, il n'a jamais été clairement montré que la constipation était plus fréquemment associée à une diminution des apports en fibre alimentaire (3). Deux études récentes (20,21) avec une définition stricte de la constipation, issues de la même cohorte de sujets, retrouvaient des résultats opposés : dans l'une un apport en fibre insuffisant n'est pas associé à la constipation, alors que dans l'autre un apport en fibre insuffisant est associé à la constipation. Finalement, il existe davantage d'études qui ne retrouvent pas de corrélation entre une diminution des apports en fibre et la constipation, mais il n'est pas possible de conclure avec certitude.

Une supplémentation en fibres, qui sont alors considérées comme un laxatif de lest, fait partie des recommandations habituelles. Dans une revue systématique de 2011, *Suares et al.* (22) avaient identifié 6 études randomisées comparant les fibres solubles ou insolubles à un placebo dans le traitement de la constipation. Les résultats suggéraient un certain degré d'efficacité des fibres, solubles ou insolubles, mais avec un niveau de preuve faible selon les auteurs. Une méta-analyse de 7 études randomisées contre placebo publiée en 2016 (23) a montré que les fibres amélioraient la constipation par rapport au placebo (OR de réponse : 1,71, 95 % CI 1,20-2,42, P = 0.003) en augmentant le poids des selles et en améliorant leur consistance, au détriment d'une augmentation des flatulences. Le niveau de preuve était également faible. Aucune des études retenues ne faisait d'analyse en intention de traiter, les régimes alimentaires n'étaient pas contrôlés. Les doses testées étaient comprises entre 10 et 20 g par jour (23). L'efficacité d'une supplémentation en fibre semble plus importante pour des doses quotidiennes supérieures à 15 g. Les auteurs de ces deux articles soulignaient la nécessité de réaliser des études de bonne qualité pour conclure définitivement. Une seule étude a cherché à déterminer l'efficacité des fibres selon le mécanisme de la constipation : 80 % des patients ayant une constipation de transit et 63 % de ceux avec constipation distale ne répondaient pas à une supplémentation en fibres (24).

En conclusion, une supplémentation en fibre en tant que laxatif de lest est probablement efficace dans le traitement de la constipation chronique mais il n'est pas possible de conclure avec certitude sur la base des rares études randomisées publiées.

Connaître les différentes classes de laxatifs et leurs mécanismes d'action

Les laxatifs sont largement utilisés dans le traitement de la constipation chronique et, dans leur immense majorité, sont en vente libre sans prescription (tableau 2). Toutes les études testant l'efficacité d'une molécule ont été réalisées sur le court terme, 4 à 12 semaines au maximum, ce qui reste bref par rapport à la durée du traitement pris par les patients pour une pathologie chronique.

Tableau 2 : Différents type de laxatifs et mécanismes d'action

Type de laxatif			Mécanisme d'action	Essais randomisés ayant montré une efficacité
Laxatifs de lest	Fibres insolubles	Son de blé	Augmentation du contenu en eau dans le grêle, Accélération du transit intestinal et colique Augmentation du nombre de selles	OUI
	Fibres solubles	Psyllium, gommes, mucilages	Augmentation du contenu en eau dans le grêle et le côlon, Augmentation du poids des selles et leur fréquence	OUI
Laxatifs osmotiques	Sucrés	Lactulose, lactitol, sorbitol...	Sucres non absorbés, agissant par leur pouvoir osmotique	OUI
	Salés	Macrogols	PEG non absorbé agissant par son pouvoir osmotique	OUI
Laxatifs lubrifiants	Huile de paraffine		Agent lubrifiant	NON OUI en association avec lactulose
Laxatifs stimulants	Bisacodyl		Prodrogue métabolisée par le microbiote Stimule la motricité	OUI
	Anthraquinone, sénnosides		Prodrogue métabolisée par le microbiote Stimule la motricité	NON
	Prucalopride		Agoniste 5-HT4 Stimule la motricité	OUI
	Pyridostigmine		Inhibiteur de l'acétylcholine estérase Stimule la motricité	NON
Autres	Linaclotide		Agoniste de la guanylate cyclase Effet sécrétoire dans le côlon	OUI
Lavements			Favorise évacuation rectale	NON
Suppositoire	Glycérine		Favorise évacuation rectale	NON
	Glycérine + CO_2		Favorise évacuation rectale	OUI

Les laxatifs osmotiques

En générant un gradient osmotique, les laxatifs osmotiques agissent en retenant de l'eau dans la lumière colique qui va entraîner une augmentation du volume fécal et peut-être augmenter les contactions digestives, même si ce dernier mode d'action n'a jamais été prouvé chez des patients constipés. On distingue les laxatifs osmotiques sucrés et les laxatifs osmotiques salés.

Les laxatifs osmotiques sucrés

Il s'agit de sucres qui ne sont pas absorbés par l'intestin. Ils comprennent le lactulose, le lactitol, le sorbitol, le mannitol et le glycérol. Le lactulose a été le sucre le plus testé dans les essais. Peu d'études randomisées contre placebo ont été publiées (25), elles étaient toutes de qualité médiocre avec plusieurs biais d'analyse. Cependant, le nombre de patients à traiter pour en améliorer un (Number Need to Treat ou NNT) est de 4 (IC 95 % 2-7). Les effets secondaires sont essentiellement les douleurs abdominales et les flatulences.

Les laxatifs osmotiques salés

Il s'agit de polyéthylène glycol (PEG) ou macrogol, substance non absorbable initialement utilisée à forte dose pour la préparation à la coloscopie. Il existe deux formes chimiques de macrogol : le 3350 et le 4000, sans aucune différence d'efficacité. De nombreuses études de bonne qualité testant l'efficacité des macrogols contre placebo ou contre lactulose ont été publiées dans la littérature et plusieurs méta-analyses confirment leur efficacité dans le traitement de la constipation chronique et leur supériorité par rapport au placebo et au lactulose (25,26). Les macrogols augmentent le nombre des selles (augmentation de 1,98 selles/semaine par rapport au placebo, de 1 selle/semaine par rapport au lactulose), diminuent leur consistance, diminuent les efforts de poussée. Le NNT est de 3 (IC 95 % 2-4). Certaines formes commercialisées contiennent également des électrolytes sans qu'il ait été montré que cela avait un quelconque intérêt en termes d'efficacité ou de tolérance (27). Les formes commercialisées en France varient essentiellement par le contenu en macrogol de chaque dose unitaire allant de 2,95 g par dose à 13,125 g par dose. Il n'y a pas de dose recommandée, il faut se baser sur l'évolution des symptômes sous traitement. L'effet secondaire le plus souvent rapporté est la diarrhée qui signe plutôt un surdosage qu'un véritable effet indésirable.

Les laxatifs lubrifiants

Ils sont représentés par l'huile de paraffine qui est censée agir en lubrifiant le contenu ou la paroi colique. Il n'y a aucune étude randomisée comparant la paraffine à un placebo. Chez l'adulte, une seule étude randomisée récente (28) a comparé une association paraffine (4,3 g)-lactulose (3,5 g) à la prise de PEG (13,125 g). Il s'agissait d'une étude de non-infériorité. Les deux traitements étaient aussi efficaces sur le critère principal, le PAC-SYM un questionnaire symptomatique validé (29), que sur l'augmentation du nombre de selles.

À forte dose, il est classique de dire que l'huile de paraffine peut induire un suintement anal ; son utilisation est contre indiquée en cas de troubles de la déglutition compte tenu du risque de pneumopathie d'inhalation sévère.

Les laxatifs stimulants et colokinétiques

Les laxatifs stimulants agissent en augmentant la motricité colique et donc en favorisant la progression des selles. Les colokinétiques sont la version « moderne » des laxatifs stimulants. Ils ont été développés ces dernières années sur la base de critères d'évaluation stricts édictés par les agences de santé avec comme critère de jugement principal une augmentation significative du nombre de selles spontanées avec sensation d'évacuation complète.

Bisacodyl

Le bisacodyl est une prodrogue qui va subir un métabolisme colique permettant de libérer la substance active qui va avoir une action sur la motricité colique. Bien que commercialisé depuis de nombreuses années (AMM obtenue en France en 1963), ce n'est que récemment que 3 études randomisées contre placebo bien menées avec des objectifs clairs ont montré que le bisacodyl augmentait significativement le nombre de selles spontanées (augmentation de 1,7 à 3 selles spontanées/semaine par rapport au placebo) (30). Compte tenu de son mécanisme d'action, la prise du traitement doit être effectuée au mieux la veille au soir pour une efficacité le lendemain. Sur le court terme, la tolérance est bonne, la douleur abdominale et la diarrhée étant les effets secondaires les plus fréquents. Une prise excessive de bisacodyl entraînant des selles liquides et abondantes pourrait entraîner une hypokaliémie qui peut favoriser des troubles du rythme cardiaques chez des patients sous anti-arythmiques du type digitaliques, amiodarone ou autres médicaments susceptibles d'induire une torsade de pointe.

Anthraquinones

Les anthraquinones regroupent les sénnosides A et B et l'écorce de cascara. Ce sont des dérivés du séné. Les sénnosides sont métabolisés par le microbiote colique aboutissant à la production d'un métabolite actif, comme le bisacodyl, suggérant qu'une prise le soir permet des évacuations le matin. Il n'y a aucune étude randomisée publiée rapportant l'efficacité des sénnosides dans la prise en charge de la constipation chronique. Ils sont disponibles sous forme de comprimés et dans de multiples « tisanes, thé... » et autres préparations à visée laxative disponibles dans le commerce sans aucun contrôle Leur prise prolongée, plusieurs mois ou années, peut entraîner l'apparition d'une coloration brun noir du côlon, ou mélanose colique, qui est en fait liée au dépôt de lipofuscine au sein de l'épithélium colique. Cet aspect régresse après sevrage en quelques semaines ou quelques mois et n'expose à aucune complication spécifique.

Pyridostigmine

La pyridostigmine est un inhibiteur de l'acétylcholine estérase. Elle stimule les contractions digestives à tous les niveaux, dont le côlon. La forme injectable, la néostigmine, a démontré son efficacité par voie intraveineuse dans les formes sévères de colectasie sans obstacle (syndrome d'Ogilvie) (31). Aucune étude démontrant une efficacité n'a été rapportée dans le traitement de la constipation chronique idiopathique, à l'exception d'une étude contre placebo, effectuée chez 30 patients diabétiques avec constipation chronique dont plus de 60 % avait une dysautonomie, qui montrait une efficacité du traitement (32).

Prucalopride

Le prucalopride est un colokinétique, agoniste des récepteurs de type 4 à la sérotonine (5-HT4). Il stimule la motricité digestive, en particulier colique. Plusieurs études et méta-analyses (33) ont montré que le prucalopride à la dose de 2 mg/j (1 mg/j chez le sujet âgé) augmentait significativement le nombre de selles spontanées par semaine. Selon des critères stricts, environ 25 à 30 % des patients sont répondeurs et environ 25 à 30 % des patients sont améliorés sans répondre à la définition de répondeur. Une étude avec un suivi à long terme (18 mois) a montré que chez les répondeurs l'efficacité se maintient avec le temps (34). Il s'agit de la seule étude publiée rapportant l'efficacité à long terme d'une molécule utilisée pour le traitement de la constipation.

Autres traitements médicamenteux

Le linaclotide est un agoniste de la guanylate cyclase. Il ne semble pas modifier le transit colique mais augmente les sécrétions coliques. À la dose de 290 µg/j, il a montré son efficacité au cours de plusieurs études randomisée de très bonne qualité dans le traitement de la constipation chronique (33). Cette molécule dispose d'une AMM européenne. Elle n'est pas commercialisée en France mais est disponible dans plusieurs pays de l'union européenne.

Lavements et suppositoires

Chez les patients ayant une constipation distale, il est recommandé d'utiliser, voire de privilégier, les traitements par voie basse.

- *Lavements*

Aucune étude randomisée montrant une efficacité des lavements dans le traitement de la constipation chronique n'a été rapportée dans la littérature. Ils sont considérés comme des traitements de « sauvetage » pour passer un cap et attendre qu'un traitement laxatif oral produise son effet (11).

- *Suppositoires*

L'efficacité de suppositoires à la glycérine ou de suppositoires de bisacodyl n'a jamais été rapportée dans la littérature. En revanche, chez des patients ayant un syndrome dyschésique, l'efficacité de suppositoires libérant du CO_2 est significativement supérieure au placebo (35).

Aucune n'a démontré une quelconque toxicité sur le long terme des traitements par voie basse, suppositoires ou lavements.

Place des associations thérapeutiques

Chez des patients ayant une constipation difficile à traiter, l'association de molécules ayant des mécanismes d'action différents, par exemple mucilage et macrogol ou macrogol et colokinétique, est assez logique. Aucune étude randomisée permettant d'affirmer la supériorité de ce type d'approche n'a été rapportée dans la littérature.

- *Savoir combattre les idées reçues sur l'utilisation des laxatifs*

  « *Les laxatifs stimulants sont irritants* »

Les laxatifs stimulants ont longtemps souffert d'un certain ostracisme car supposés entraîner une atteinte des cellules nerveuses coliques, au point d'être longtemps classés comme des laxatifs «irritants». Sur la base d'un

cas clinique publié en 1968 rapportant le cas d'un patient colectomisé pour constipation sévère avec une longue histoire de prise de laxatifs, chez qui l'examen anatomo-pathologique retrouvait des anomalies des plexus nerveux (36), il a été longtemps dit et écrit qu'il fallait utiliser ces traitements avec parcimonie et uniquement sur le court terme avec un suivi médical strict. On sait maintenant que ces lésions nerveuses, retrouvées chez environ 50 % des patients (37), sont la cause de la constipation et non la conséquence du traitement.

> « *La prise chronique de laxatifs entraîne une augmentation du risque de cancer colique* »

Des études anciennes publiées dans les années 80 et 90 retrouvaient une association entre constipation et survenue d'un cancer colique. De même, des études chez l'animal semblaient montrer que la prise chronique d'anthraquinone induisait des anomalies histologiques au niveau des cryptes considérées comme précancéreuses (3). Une étude de population suédoise très bien menée vient de montrer qu'il n'y avait aucune association entre constipation, qui était définie par la prise de laxatifs, et survenue d'un cancer colique (38).

> « *La prise chronique de laxatifs entraine des troubles hydro-électrolytiques* »

C'est sur cette hypothèse que certaines formes commerciales de macrogols contiennent des électrolytes. Aucune des études cliniques publiées ne rapporte d'anomalies significatives du ionogramme sanguin ou de la fonction rénale durant la prise du traitement. Cependant, la durée de ces études était brève (4 à 12 semaines) alors que la constipation est une maladie chronique nécessitant une prise de traitement au long cours. À l'exception des patients qui font un mésusage des traitements car uniquement satisfait par l'émission de selles liquides et abondantes qui pourraient entraîner une hypokaliémie, aucun signal de pharmacovigilance n'a été rapporté concernant la prise chronique de laxatifs.

- ***Savoir utiliser les laxatifs en fonction des différents types de constipation***

La constipation chronique est, par définition, une maladie chronique qui va donc nécessiter un traitement au long cours. Il est important de l'expliquer au patient. Une enquête menée dans plusieurs pays a montré qu'environ 30 % des patients constipés et prenant un traitement laxatif n'étaient pas satisfaits du fait d'une efficacité insuffisante du traitement ou d'effets secondaires (39).

L'objectif thérapeutique d'un traitement laxatif est d'obtenir une selle d'évacuation facile et de consistance normale (Bristol 3-4) au mieux tous les jours ou tous les deux jours, ou bien de soulager le patient de manière satisfaisante. Des selles liquides sont le signe d'un surdosage thérapeutique, des selles insuffisamment fréquentes ou dures d'un sous-dosage. Il faut retenir que les patients consultant pour prise en charge d'une constipation ont en général testé au moins 3 traitements disponibles en vente libre (40). Aucune étude de stratégie thérapeutique n'a été rapportée dans la littérature ; il faut donc avoir une attitude pragmatique et progressive basée sur la sévérité et l'intensité des symptômes évaluées par l'interrogatoire et l'examen clinique.

Même si le niveau de preuve est faible, il est recommandé de donner au patient des recommandations hygiéno-diététiques avec une alimentation variée équilibrée, une activité physique pour lutter contre la sédentarité et des apports hydriques normaux (11).

Quel que soit le type de constipation évoqué, il est recommandé de débuter le traitement par des mucilages ou des laxatifs osmotiques, en privilégiant les macrogols (11). L'association de mucilages et d'un laxatif osmotique (macrogols ou lactulose) n'a fait l'objet d'aucune étude clinique. L'horaire de prise est peu important, aux doses standards l'efficacité du traitement se faisant sentir 36 à 48 heures après son début. Le dosage doit être adapté à la fréquence, à la consistance des selles et aux éventuels effets indésirables. Plutôt que définir des doses strictes, il est important d'expliquer au patient que c'est à lui de gérer le traitement. En cas de signes cliniques évoquant une constipation distale, l'utilisation de suppositoires facilitant l'évacuation des selles est recommandée (11). En cas de constipation distale, la rééducation d'un éventuel asynchronisme abdomino-périnéal par un kinésithérapeute spécialisé ou la correction d'un éventuel trouble de la statique pelvienne sont des options thérapeutiques à considérer.

En l'absence d'amélioration, il est alors recommandé d'utiliser des laxatifs stimulants. Compte tenu de son métabolisme, la prise de bisacodyl doit être préconisée le soir pour avoir une exonération le matin. À l'inverse, la prise de prucalopride doit être préconisée le matin.

Conclusion

La constipation chronique est une pathologie fréquente. Son traitement repose sur les laxatifs dont l'utilisation est assez simple et qui sont dénués de risques. Cependant, certaines idées reçues reposent sur des études anciennes avec des niveaux de preuve faible. Il serait souhaitable de réaliser de nouvelles études reposant sur des critères stricts avec une méthodologie de qualité ; il est peu probable qu'elles voient le jour.

Références

1. Suares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2011;106: 1582-91.
2. Wald A, Scarpignato C, Kamm MA *et al*. The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26:227-36.
3. Müller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C *et al*. Myths and misconceptions about chronic constipation. Am J Gastroenterol. 2005;100:232-42.
4. Mearin F, Lacy BE, Chang L *et al* . Bowel Disorders. Gastroenterology. 2016;150:1393-1407
5. Saad RJ, Rao SSC, Koch KL *et al*. Do stool form and frequency correlate with whole-gut and colonic transit? Results from a multicenter study in constipated individuals and healthy controls. Am J Gastroenterol. 2010;105:403-11.
6. Minguez M, Herreros B, Sanchiz V *et al*. Predictive value of the balloon expulsion test for excluding the diagnosis of pelvic floor dyssynergia in constipation. Gastroenterology. 2004;126:57-62.
7. Soh JS, Lee HJ, Jung KW *et al*. The diagnostic value of a digital rectal examination compared with high-resolution anorectal manometry in patients with chronic constipation and fecal incontinence. Am J Gastroenterol. 2015;110:1197-204.
8. Tantiphlachiva K, Rao P, Attaluri A *et al*. Digital rectal examination is a useful tool for identifying patients with dyssynergia. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8:955-60.

9. Rao SS, Bharucha AE, Chiarioni G *et al*. Functional Anorectal Disorders. Gastroenterology. 2016; 150:1430-42.

10. Danquechin Dorval E, Barbieux JP, Picon L *et al.* Simplified measurement of colonic transit time by one radiography of the abdomen and a single type of marker. Normal values in 82 volunteers related to the sexes. Gastroenterol Clin Biol. 1994;18:141-4.

11. Serra J, Pohl D, Azpiroz F *et al*. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. Neurogastroenterol Motil. 2020;32:e13762.

12. Wilson PB. Associations between physical activity and constipation in adult Americans: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey. Neurogastroenterol Motil. 2020;32:e13789.

13. Dupont C, Hébert G. Magnesium Sulfate-Rich Natural Mineral Waters in the Treatment of Functional Constipation-A Review. Nutrients. 2020;12: 2052. doi: 10.3390/nu12072052.

14. Attaluri A, Donahoe R, Valestin J *et al.* Randomised clinical trial: dried plums (prunes) vs. psyllium for constipation. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33:822-8.

15. Baek H-I, Ha K-C, Kim H-M *et al*. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Ficus carica paste for the management of functional constipation. Asia Pac J Clin Nutr. 2016;25:487-96.

16. Weir I, Shu Q, Wei N *et al*. Efficacy of actinidin-containing kiwifruit extract Zyactinase on constipation: a randomised double-blinded placebo-controlled clinical trial. Asia Pac J Clin Nutr. 2018;27:564-71.

17. Corsetti M, Brown S, Chiarioni G *et al*. Chronic constipation in adults: Contemporary perspectives and clinical challenges. 2: Conservative, behavioural, medical and surgical treatment. Neurogastroenterol Motil. 2021;33:e14070.

18. Francis CY, Whorwell PJ. Bran and irritable bowel syndrome: time for reappraisal. Lancet. 1994;344:39-40.

19. Marteau P, Flourié B, Cherbut C *et al*. Digestibility and bulking effect of ispaghula husks in healthy humans. Gut. 1994;35:1747-52.

20. Shen L, Huang C, Lu X *et al*. Lower dietary fibre intake, but not total water consumption, is associated with constipation: a population-based analysis. J Hum Nutr Diet. 2019;32:422-31.

21. Markland AD, Palsson O, Goode PS *et al.* Association of low dietary intake of fiber and liquids with constipation: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Gastroenterol. 2013;108:796-803.

22. Suares NC, Ford AC. Systematic review: the effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33:895-901.

23. Christodoulides S, Dimidi E, Fragkos KC *et al*. Systematic review with meta-analysis: effect of fibre supplementation on chronic idiopathic constipation in adults. Aliment Pharmacol Ther. 2016;44:103-16.

24. Voderholzer WA, Schatke W, Mühldorfer BE *et al.* Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation. Am J Gastroenterol. 1997;92:95-8.

25. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. Gut. 2011;60:209-18.

26. Belsey JD, Geraint M, Dixon TA. Systematic review and meta analysis: polyethylene glycol in adults with non-organic constipation. Int J Clin Pract. 2010;64:944-55.

27. Katelaris P, Naganathan V, Liu K *et al.* Comparison of the effectiveness of polyethylene glycol with and without electrolytes in constipation: a systematic review and network meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2016;16:42.

28. Piche T, Dapoigny M. Comparative efficacy and safety of lactulose plus paraffin vs polyethylene glycol in functional constipation: a randomised clinical study. United European Gastroenterol J. 2020;8:923-32.

29. Frank L, Kleinman L, Farup C *et al.* Psychometric validation of a constipation symptom assessment questionnaire. Scand J Gastroenterol. 1999;34:870-7.

30. Corsetti M, Landes S, Lange R. Bisacodyl: A review of pharmacology and clinical evidence to guide use in clinical practice in patients with constipation. Neurogastroenterol Motil. 2021;33:e14123.

31. Ponec RJ, Saunders MD, Kimmey MB. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. N Engl J Med. 1999;341:137-41.

32. Bharucha AE, Low P, Camilleri M *et al*. A randomised controlled study of the effect of cholinesterase inhibition on colon function in patients with diabetes mellitus and constipation. Gut. 2013;62:708-15.

33. Nelson AD, Camilleri M, Chirapongsathorn S *et al.* Comparison of efficacy of pharmacological treatments for chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. Gut. 2017;66:1611-22.

34. Camilleri M, Van Outryve MJ, Beyens G *et al*. Clinical trial: the efficacy of open-label prucalopride treatment in patients with chronic constipation - follow-up of patients from the pivotal studies. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32:1113-23.

35. Tarrerias AL, Abramowitz L, Marty MML *et al*. Efficacy of a CO2-releasing suppository in dyschezia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. Dig Liver Dis. 2014;46:682-7.

36. Smith B. Effect of irritant purgatives on the myenteric plexus in man and the mouse. Gut. 1968;9:139-43.

37. Cohen M, Cazals-Hatem D, Duboc H *et al*. Evaluation of interstitial cells of Cajal in patients with severe colonic inertia requiring surgery: a clinical-pathological study. Colorectal Dis. 2017;19:462-7.

38. Staller K, Olén O, Söderling J *et al*. Chronic constipation as a risk factor for colorectal cancer: results from a nationwide, case-control study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 S1542-3565(21)01137-X. doi: 10.1016/j.cgh.2021.10.024

39. Müller-Lissner S, Tack J, Feng Y *et al*. Levels of satisfaction with current chronic constipation treatment options in Europe - an internet survey. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37:137-45.

40. Harris LA, Horn J, Kissous-Hunt M *et al.* The Better Understanding and Recognition of the Disconnects, Experiences, and Needs of Patients with Chronic Idiopathic Constipation (BURDEN-CIC) Study: Results of an Online Questionnaire. Adv Ther. 2017;34:2661-73.

5

Les cinq points forts

- Bien que recommandées en première ligne de traitement, le niveau de preuve des règles hygiéno-diététiques (apports en fibres, activité physique…) est modeste.
- Les fibres solubles (mucilages) doivent être privilégiées car mieux tolérées que les fibres insolubles.
- Les macrogols sont les laxatifs osmotiques les plus efficaces.
- Les laxatifs stimulants et les colokinétiques peuvent être utilisés de manière prolongée sans craindre d'entraîner des lésions des plexus nerveux.
- En l'absence d'études de stratégie thérapeutique, il est recommandé de débuter le traitement de la constipation par des macrogols ou des mucilages puis de l'adapter en fonction des symptômes et de leur sévérité.

Rectite post-radique : prévention et traitement

Ghislain STAUMONT

Clinique Croix du Sud - Maison des consultations - BAL 503 - 52 bis chemin de Ribaute - 31130 TOULOUSE
ghislain.staumont@numericable.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les facteurs de risques et les moyens de prévention
- Savoir faire le diagnostic de rectite post-radique
- Connaître les indications du traitement
- Connaître les traitements non endoscopiques et leurs complications
- Connaître les modalités pratiques, les résultats attendus et les complications du traitement endoscopique

LIEN D'INTÉRÊTS

Absence de conflit d'intérêt dans cette thématique

MOTS-CLÉS

Rectite post-radique, Coagulation par Plasma Argon, Formaline

ABRÉVIATIONS

RT : radiothérapie
RPRC : rectite post-radique chronique
CPA : coagulation au plasma d'argon
OHB : oxygénothérapie hyperbare
ARF : ablation par radiofréquence

Introduction et position du problème

La radiothérapie (RT) occupe une place importante dans le traitement des cancers pelviens (prostate, utérus, vessie, rectum et canal anal), avec en France 80 000 nouveaux cas par an, dont 50 000 pour un adénocarcinome de prostate. Le rectum est particulièrement exposé aux complications de cette irradiation en raison de sa position fixe dans le pelvis. La rectite post radique se définit comme des lésions chroniques de la muqueuse et de la sous muqueuse du rectum secondaire aux radiations ionisantes. Parmi les complications possibles, les rectites hémorragiques sont les plus fréquentes, à côté des troubles fonctionnels ano-rectaux dont des phénomènes dyschésiques souvent associés et parfois une altération de la continence fécale. Les rectites radiques évoluent en deux temps : précoces ou aiguës, très fréquentes mais qui régressent spontanément en quelques semaines et surtout tardives ou rectite post-radique chronique (RPRC). Les progrès de l'optimisation des paramètres de la RT ont permis une diminution de la prévalence des RPRC, mais leur survenue reste invalidante et leur prise en charge peut s'avérer complexe (Bauer 2015, Horaist 2017, Ferini 2021).

Physiopathologie, facteurs de risques et moyens de préventions

Physiopathologie

Les radiations ionisantes sont responsables de dommages cellulaires, d'autant plus importants que les tissus ont un renouvellement rapide comme la muqueuse intestinale. Les lésions de rectite aiguës consistent en une disparition cellulaire par une cytotoxicité sur les cellules souches et par conséquence un mécanisme d'apoptose, une infiltration inflammatoire de la *lamina propria*, avec présence de leucocytes, formation de micro-abcès cryptiques à éosinophiles, altération de la micro-vascularisation par atteintes des cellules endothéliales et un œdème de la sous-muqueuse. Cette inflammation de la muqueuse rectale altère la fonction de barrière intestinale, autorisant des translocations antigéniques, incluant des microorganismes. Si les lésions muqueuses restent modérées, les cellules épithéliales régénèrent spontanément et le processus disparaît en restituant *ad integrum* une muqueuse digestive normale (Kintzinger 2012, Costa 2021).

La physiopathologie des RPRC repose sur des lésions plus tardives, dont le mécanisme physiologique n'est pas complétement élucidé, mais qui affecte avant tout la microvascularisation. Le stress oxydatif *via* les dérivés réactifs de l'oxygène induit une endartérite oblitérante par un phénomène d'apoptose des cellules endothéliales de la crypte intestinale. Cette réduction progressive de la micro-vascularisation de la paroi intestinale est responsable d'une ischémie locale, formation et diffusion d'une fibrose muqueuse et sous muqueuse *via* une cascade de cytokynes pro-inflammatoires (IL-1béta, IL-2, IL -6, IL-8 et TGF-béta), favorisée par les macrophages et par la différentiation des fibroblastes en myofibroblastes. Ce processus pathologique de régénération transmural accentue la dévas-

cularisation, la déplétion cellulaire et l'atrophie muqueuse, puis une angiogénèse anormale formant une néo-vascularisation superficielle ou télangiectasies à l'origine des saignements. Ce processus ischémique entraîne également une rigidité de la paroi anorectale, qui couplée à une atteinte des plexus myentériques, peut altérer les fonctions d'exonération et de continence. Il peut entraîner le cas échéant des phénomènes de sténoses, d'ulcérations et quelquefois de perforation ou de fistule. Plusieurs études récentes suggèrent une modification du microbiote intestinal induite par la RT, avec une dysbiose « pro-inflammatoire » susceptible d'accroître ces lésions radiques (Kumagai 2018). Ces altérations chroniques peuvent se stabiliser, partiellement régresser ou au contraire progressivement s'aggraver avec une physiopathologie complexe non complétement élucidée (Kintzinger 2012, Hauer-Jensen 2014, Costa 2021).

Facteurs de risque

Les facteurs de risque de survenue ou de sévérité d'une RPRC peuvent être liés aux traitements ou au patient. Les modalités de la RT sont clairement les facteurs prépondérants, associant la dose totale délivrée, le volume total de rectum irradié, la dose par fraction, le mode de radiothérapie (externe et/ou curiethérapie) et l'association à une chimiothérapie concomitante (RR=3,5) (Hernandez Moreno 2015). Moins bien définis, les facteurs aggravants liés au patient pourraient être un diabète (RR=1,64), une MICI, un antécédent de chirurgie abdominale, un tabagisme, la carence en vit D, l'artériosclérose, l'hypertension artérielle, ainsi qu'un indice de poids corporel bas, un âge > 70 ans (West 2011, Ali 2020, Costa 2021). Plus récemment, le développement récent de la radiogénomique a mis en évidence des variations génétiques individuelles susceptibles d'augmenter la toxicité de la radiothérapie, mais il n'existe encore pas de test prédictif qui permettrait d'adapter le protocole de radiothérapie à un patient donné pour limiter cette radio-toxicité (Brothwel 2019, Kerns 2020)

Moyens de prévention

La prévention repose avant tout sur une optimisation des paramètres de la radiothérapie. La radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité permet d'être plus précis sur les tissus cibles et de réduire la dose délivrée sur les tissus sains adjacents comme le rectum. En association, le recours à la radiothérapie guidée par l'image permet une parfaite reproductibilité du positionnement du patient afin de rester optimal dans la délivrance des rayons. Grâce à ces avancées techniques, la diminution des RPRC pourrait atteindre 50 % (OR 0,54) dans certaines études récentes, résultats qui ne sont cependant pas tous homogènes (Hama 2018, Ferini 2021). L'intérêt de la curiethérapie mérite d'être réévaluée au vu de ces nouvelles modalités de la RT.

De multiples études, contrôlées ou non, ont tenté d'évaluer l'intérêt préventif de divers médicaments administrés souvent localement en cours de RT pour diminuer la toxicité précoce ou tardive de la RT pelvienne, comme le misoprostol, le sucralfate, la corticothérapie, l'acide hyaluronique, la glutamine, les dérivés salicylés ou les probiotiques, avec des résultats discordants. Deux études contrôlées récentes suggèrent une protection partielle de l'aloe vera ou d'une prise orale d'un symbiotique (Sahebnasagh 2020, Nascimento 2020). L'utilisation de l'amifostine, prodrogue probablement la plus étudiée pour son efficacité radioprotectrice et validée par la FDA depuis plus de 20 ans, a toujours été limitée en raison de ses effets secondaires et son bénéfice-risque doit être réévalué au vu des progrès actuel de la RT. À ce jour, aucune molécule utilisée en cours de RT ne fait l'objet de recommandation et n'est utilisée en pratique courante pour la prévention des RPRC (Lawrie 2018, Paquette 2018, Ferini 2021). Une injection par voie transpérinéale d'un hydrogel dans la partie antérieure du mésorectum a récemment été proposée pour éloigner le rectum de la zone irradiée. L'intérêt de cette technique interventionnelle plus invasive est actuellement en cours d'évaluation. Elle pourrait réduire de 77 % les RPRC dans une méta analyse récente (Miller 2020).

Diagnostic clinique et endoscopique des rectites post-radiques

Rectites post-radiques précoces

Les rectites post-radiques précoces ou aiguës se manifestent pendant la RT et jusque quatre semaines après son arrêt. Elles concernent 30 à 50 % des patients. Le diagnostic est clinique à l'interrogatoire et le contexte de RT en cours ou très récente ne justifie habituellement aucune investigation complémentaire. Le mécanisme correspond à une diminution du renouvellement de la muqueuse pendant l'irradiation conduisant à des érosions muqueuses suffisantes pour conduire à une défaillance fonctionnelle transitoire. Cliniquement, elles se caractérisent par un syndrome rectal et des douleurs, avec ou sans rectorragies. Les lésions histologiques sont surtout muqueuses superficielles, associant érythème, œdème ou micro-ulcérations et perte des microvillosités, avec un aspect endoscopique peu spécifique. Elles régressent spontanément en quelques semaines sans séquelle et une toxicité aiguë sévère est estimée à moins de 5 % (Kintzinger 2012, Nelamangala 2016). La survenue d'une rectite radique précoce sévère, avec des lésions endoscopiques marquées, est un facteur indépendant exposant 5 fois plus les patients au risque de développer une RPRC (Campostrini 2013).

Rectites post-radiques tardives

Les RPRC ou tardives s'installent progressivement à distance de l'arrêt de la RT, à partir du 6e mois et jusqu'au 24e mois, rarement plus tardivement, et évoluent de façon chronique. Elle concernait classiquement jusque 30 % des patients, mais ces chiffres historiques élevés ont beaucoup diminué en raison de l'optimisation actuelle de la RT. Son incidence réelle est difficile à établir, mais les études récentes suggèrent plutôt la nécessité d'une prise en charge thérapeutique secondaire sur une fourchette de 2 à 5 % des patients ayant bénéficié d'une RT pelvienne (Nelamangala 2016, Hama 2018, Ferini 2021, Paquette 2018).

Les rectorragies sont les symptômes les plus fréquents de ces RPRC, d'intensité très variable, pouvant conduire à une carence en fer et à une anémie. Elles sont souvent associées à l'émission de glaires, une augmentation de la fréquence des selles, des douleurs et quelquefois à un véritable syndrome rectal invalidant avec émissions nombreuses, souvent afécales, ténesmes et faux besoins. Des troubles de la continence anale sont alors souvent présents. D'autres complications post-radiques plus rares peuvent survenir comme une anoder-

mite radique sévère de la marge et du canal anal, une béance anale ou au contraire une sténose ano-rectale, des ulcérations ano-rectales profondes parfois nécrosantes, des fistules ano-recto-génito-urinaires dont l'orifice ano-rectal est souvent situé au fond d'une ulcération, ou une atteinte des organes pelviens de voisinage. En présence de ces complications sévères post-radiques, la principale crainte doit être la persistance ou la récidive du cancer, diagnostic souvent difficile à affirmer en raison de tissus radiques très remaniés, d'une imagerie d'interprétation difficile et de biopsies potentiellement dangereuses. L'examen clinique pelvi-périnéal permet un bilan lésionnel précis et exhaustif. L'examen proctologique, incluant une anuscopie, apprécie au plus juste la localisation des lésions par rapport à la ligne pectinée et du tissu hémorroïdaire interne (figure 1), ce qui peut conditionner les choix thérapeutiques ultérieurs (Bauer 2015, Horaist 2017).

Figure 1 : Rectite post radique débutant au niveau du canal anal

Diagnostic endoscopique et scores

La recto-sigmoïdoscopie est l'examen qui permet d'affirmer le diagnostic de RPRC hémorragique. L'aspect endoscopique caractéristique inclut la présence de télangiectasies sur une muqueuse atrophique pâle et dépolie (figures 2 et 3), plus rarement une muqueuse uniformément congestive, friable et hémorragique au moindre contact (figure 4), siège quelquefois d'ulcérations rectales planes ou plus creusantes. Sur le plan anatomo-pathologique, l'épithélium est atrophique et érodé, le tissu congestif œdématié riche en fibroblastes. Les vaisseaux sont caractérisés par des capillaires dilatés, des veines thrombosées et surtout une endartérite oblitérante. Devant un contexte post-radiothérapique, les constatations endoscopiques caractéristiques sont les plus souvent suffisantes pour retenir le diagnostic et les biopsies doivent rester prudentes en raison d'exceptionnelles complications fistuleuses qui ont pu être rapportées (Bauer 2015, Horaist 2017).

Figures 2 et 3 : Rectite post radique chronique avec télangiectasies sur muqueuse pâle atrophique

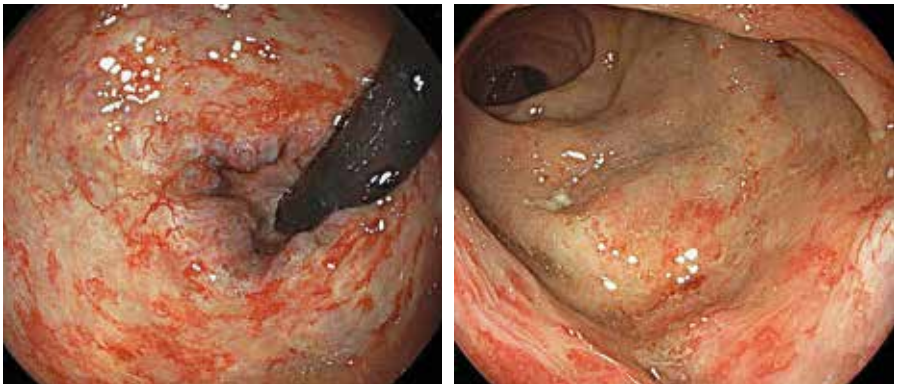
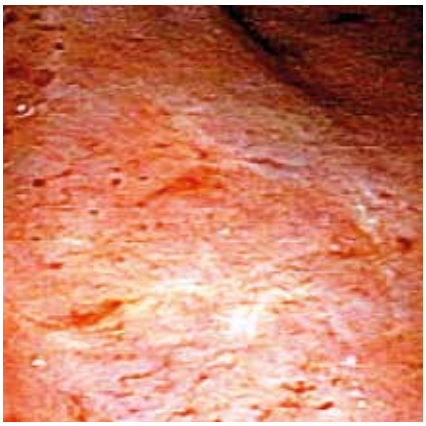


Figure 4 : Rectite post radique uniformément congestive, friable et hémorragique



Parmi les scores proposés dans le but d'homogénéiser la description des RPRC, le « *Vienna Rectoscopy Score* (VRS) est le plus utilisé (tableau 1) (Goldner 2007, Krol 2014). Le VRS divise la muqueuse rectale en 12 zones, avec des scores évaluant dans chacune d'elles les télangiectasies, la congestion muqueuse, la présence d'ulcérations, de sténose ou de nécrose. Les télangiectasies et la congestion muqueuse sont les constations endoscopiques les plus fréquentes, avec respectivement une prévalence de 73 % et 33 %. Les ulcérations sont présentes dans moins de 4% des cas et les sténoses ou les nécroses encore moins fréquentes. Ces lésions muqueuses post-radiques prédominent logiquement sur la face antérieure du rectum. Très rarement présentes à 3 mois sur des études endoscopiques prospectives, ces modifications de la muqueuse surviennent avec un pic entre un et deux ans après l'arrêt de la radiothérapie.

Tableau 1 : Score de Vienne pour l'évaluation endoscopique rectale de la toxicité de l'irradiation

Score	Congestion	Télangiectasies	Ulcérations	Sténose	nécrose
- 1 -	G1				
- 2-	G2	G1			
- 3 -	G3	G2			
- 4 -	Tout grade	G3	G1		
- 5 -	Tout grade	Tout grade	G2	G1	
- 5 -	Tout grade	Tout grade	> G2	> G1	Présence

Très à distance, ces lésions peuvent aussi spontanément régresser, avec à 5 ans globalement une disparition de celles-ci chez un tiers des patients et une simple amélioration chez un autre tiers (Krol 2014). Dans ces études, l'intensité des rectorragies semblent plus corrélées à l'importance des télangiectasies qu'une muqueuse congestive ou ulcérée.

Diagnostic différentiel

La question du diagnostic différentiel sur la nature des lésions est rarement posée devant l'aspect endoscopique souvent très évocateur des lésions rectales associé au contexte connu de radiothérapie pelvienne. Cependant une coloscopie est toujours indiquée lors du diagnostic initial et peut être réalisée de première intention en substitution de la rectosigmoïdoscopie car il convient d'écarter une autre source de saignement, même en présence d'une RPRC avérée. Cette possibilité avait été évaluée à 44 % des patients dans une étude prospective déjà ancienne. De même, des troubles digestifs d'allure fonctionnelle ne doivent pas être systématiquement imputés de prime abord à l'irradiation (Williams, 2005, Min 2014).

Traitement des RPRC

Indications d'un traitement

L'objectif de la prise en charge des RPRC est de contrôler les symptômes invalidants, en premier lieu les rectorragies. Celles-ci doivent être traitées si elles sont responsables d'une carence en fer significative ou d'une anémie ou si elles participent activement au syndrome rectal. L'objectif n'est pas la disparition de tout saignement, en particulier pauci-symptomatique, ce qu'il faut bien expliquer au patient (Bauer 2015, Paquette 2018). Avant de faire le choix d'un traitement, il est important de préciser les caractères de l'atteinte rectale : télangiectasies isolées ou confluentes, zones de muqueuse congestive et fragile, atteinte diffuse ou localisée, ainsi que son étendue et son siège, en particulier par rapport à la ligne pectinée. Il est également important de rechercher d'éventuelles lésions radiques associées en amont du rectum, volontiers en rapport avec la topographie du champ d'irradiation initial. Les options thérapeutiques sont multiples, médicales en nombre très limité et au bénéfice aléatoire, endoscopiques plus efficaces mais ne ciblant que les manifestations hémorragiques de la RPRC et physiques par l'application de formaline ou l'oxygénothérapie hyperbare. Le recours à la chirurgie dans ce contexte est exceptionnel dans des situations d'impasse thérapeutique.

Traitement médicaux

Les traitements médicaux ne s'adressent qu'aux manifestations fonctionnelles modérées, mais très peu ont fait l'objet d'études contrôlées.

Le sucralfate

Le sucralfate, sel d'aluminium qui a un effet cytoprotecteur en adhérant à la muqueuse rectale, est administré par lavement à la posologie de 2 g matin et soir, dans 4,5 ml ou 20 ml d'eau. Proposé depuis 1991 sur les saignements des RPRC modérées, il a fait l'objet de 3 études contrôlées, mais jamais contre placebo. Elles suggèrent globalement une diminution des saignements chez plus de 2/3 des patients, et la combinaison de deux études prospectives aboutit à un odd ratio favorable de 1,67 (Hanson 2012). Du fait de son innocuité et bien que sans AMM en France pour cette indication, il peut être proposé dans les manifestations cliniques modérées. Dans les recommandations américaines récentes, le sucralfate est la seule thérapeutique médicamenteuse qui soit préconisée, recommandation forte 1C avec un très faible niveau de preuve (Paquette 2018).

Les autres traitements médicaux ne font l'objet d'aucune recommandation

Plusieurs molécules en topique ou par voie orale pourraient avoir un effet bénéfique modéré sur les rectorragies et les symptômes fonctionnels (Bauer 2015, Grodsky 2015, Weiner 2016, Ferini 2021). Les dérivés salicylés *per* os et/ou en suppositoire améliorent les saignements dans une étude ouverte, mais ce bénéfice modeste mériterait d'être confirmé dans une étude prospective contrôlée contre placebo. Les corticoïdes administrés en topiques n'ont pas d'efficacité clairement établie, alors même que l'hydrocortisone (mousse Colofoam*) possède une AMM en France dans cette indication. Les résultats des études contrôlées concernant les acides gras à chaînes courtes (butyrate) utilisés en lavements sont contradictoires, et son utilisation est complexe en l'absence de préparation commerciale disponible. La vitamine A *per* os (10 000 UI de rétinol/j pendant 3 mois) améliore les signes fonctionnels des RPRC dans une seule étude prospective contrôlée déjà ancienne. Le métronidazole pourrait avoir un effet bénéfique significatif dans deux études contrôlées mais il n'a été évalué qu'en association avec d'autres thérapeutiques, à court terme et jamais contre placebo. Au total, en l'absence de données plus factuelles, aucune de ces molécules ne fait actuellement l'objet d'une recommandation dans le traitement des RPRC (Paquette 2018, Ali 2020).

Traitements endoscopiques

L'objectif du traitement endoscopique est de contrôler les saignements liés à la RPRC. Il s'adresse aux saignements significatifs qui altèrent la qualité de vie et/ou qui sont responsables d'une anémie devant être compensée. Ces traitements ne sont pas dénués de risques, même si la morbidité reste limitée, justifiant de ne pas traiter les rectorragies mineures sans retentissement.

Coagulation au Plasma d'Argon (CPA)

Proposée depuis 1994 dans le traitement des RPRC, la CPA est devenue ces dernières années la technique de référence du traitement endoscopique des RPRC hémorragiques, plus simple et moins morbide que les techniques plus anciennes comme le laser YAG, l'électrocoagulation bipolaire ou la sonde chauffante dont l'inconvénient majeur est de moins bien contrôler la profondeur de la coagulation (Weiner 2016, Lee 2019). La CPA réalise une coagulation monopolaire, sans contact direct avec le tissu, par le biais de l'argon, gaz inerte non inflammable et non toxique. Le gaz argon sert de conducteur en transmettant l'énergie qui permet la coagulation de la muqueuse. Il est extériorisé à l'extrémité d'un cathéter flexible contenant une électrode de tungstène qui délivre un courant à haute fréquence. La puissance de tir doit être comprise entre 40 et 60 W et le débit du gaz entre 0,6 et 1 l/min, mais le générateur propose le plus souvent un programme dédié déjà réglé pour le traitement des RPRC. L'application pendant une à deux secondes peut se faire point par point en cas de télangiectasies

Figures 5 et 6 : Traitement des télangiecctasies post radiques par CPA

éparses bien individualisées (figures 5 et 6) ou par balayage en présence de lésions conjointes ou de rectite congestive diffuse. Des saignements mal contrôlés en cours de procédure peuvent absorber le courant électrique généré et limiter l'efficacité de la technique. L'intérêt majeur de la technique est de canaliser la coagulation en profondeur en la limitant à 2-3 millimètres, ce qui en réduit la morbidité. Des explosions intracoliques ont été rapportées lors de simple préparation par lavements, ce qui impose une préparation colique rigoureuse préalable. La procédure endoscopique est le plus souvent réalisée sous anesthésie, en raison d'une part de l'inconfort lié à l'insufflation entraînant volontiers une distension recto-colique qui doit être contrôlée en cours de procédure et d'autre part en cas de lésions proches de la jonction ano-rectale dont le traitement peut être douloureux. Une antibioprophylaxie n'est pas utile dans cette indication car la CPA n'induit pas de bactériémie significative (Horaist 2017). Les autres complications de la CPA rapportées dans la littérature sont plus spécifiques du tissu irradié, plutôt rares car évaluées à 3 %, mais non négligeables par leur gravité, comme des ulcérations secondaires, des nécroses, des fistules ou des sténoses. Leur incidence augmente lorsque les séances sont trop rapprochées et lorsque la puissance et le débit sont augmentés, sans gain évident d'efficacité, d'où découle la recommandation prudente de ne pas dépasser 50 W et 0,8 l/min de débit. La présence d'emblée avant traitement de ces lésions radiques sévères sont *de facto* une contre-indication de la CPA sur ces sites ulcérés (Weiner 2016, Ali 2020). De nombreuses études regroupant plus de 900 patients, prospectives pour un tiers d'entre elles, montrent sur une analyse groupée un contrôle des saignements dans 87 % des cas, et leur disparition dans 74 % des cas (Weiner 2016, Bauer 2015, Lee 2019). Le nombre moyen de séances est de 2,5 (1-3,7) pour obtenir une efficacité complète. L'intervalle moyen entre deux séances doit être d'au moins 3 à 4 semaines afin de permettre la cicatrisation de la muqueuse. Dans une étude prospective plutôt optimiste, les saignements disparaissaient totalement après une séance chez 68 % des patients et en 2 séances chez 96 % d'entre eux (Swan 2010). Peu d'études rapportent l'efficacité de la CPA sur les RPRC hémorragiques à moyen et long terme. Une étude prospective sur 24 patients confirme l'absence de récidive dans 92 % des cas pour un suivi minimal de 24 mois (24-60), et un essai contrôlé randomisé avec 17 patients dans le bras CPA rapporte une seule récidive sur un suivi moyen de 111 mois (29-170). Ces récidives à distance, plus fréquentes en cas de prise d'un anticoagulant ou d'aspirine, ont toutes été traitées avec succès par une nouvelle séance de CPA (Rotondano 2003, Yeoh 2013). Pour le traitement des RPRC hémorragiques, la CPA fait actuellement l'objet d'une recommandation forte 1 B avec un niveau de preuve modéré par les sociétés américaines de Gastroentérologie et de Chirurgie Colo-Rectale (Paquette 2018, Lee 2019).

Ablation par Radiofréquence (ARF)

L'ARF utilise une électrode pour transmettre un courant alternatif de radiofréquence dans les tissus à proximité de l'extrémité de l'électrode. Les ions changent de direction en suivant le courant alternatif, ce qui induit un mouvement qui augmente la chaleur par effet de friction. Lorsque la température atteint les 60°C, les cellules environnantes se nécrosent. L'intérêt de la technique est la possibilité de traiter une large surface par quadrant successif, avec une profondeur de coagulation se limitant à un millimètre de profondeur (Weiner 2016, Mac Carty 2019). L'utilisation de l'ARF pour traiter les RPRC est récente, avec une première étude pilote en 2009. Une étude rétrospective sur 39 patients rapporte une efficacité de 100 % avec un recul de 28 mois, sans morbidité significative et un nombre moyen de séance de 1,5 (1-4) (Rustagi 2015). Une méta-analyse récente regroupant 6 études non comparatives englobant 71 patients dont 38 % en échec de CPA confirme un taux de succès de 99 % sans morbidité significative, obtenu après 1,7 séances en moyenne, mais un suivi limité dans le temps (MacCarty 2019). L'ARF se positionne comme une technique prometteuse en raison de son efficacité remarquable et de sa faible morbidité dans les études publiées, mais en l'absence d'essai contrôlé comparatif avec la CPA, les recommandations demeurent divergentes, positionnant l'ARF à équivalence de la CPA dans le traitement des RPRC pour la Société Américaine d'Endoscopie Digestive (Lee 2019), au contraire de la Société Américaine de Chirurgie Colo-Rectale qui ne se prononce pas (Paquette 2018).

Traitements physiques non endoscopiques

Formaline

La formaline, solution de formaldéhyde à 4 %, mise en contact avec la muqueuse rectale pathologique, induit des lésions superficielles de nécrose de coagulation et thrombose des néo-vaisseaux radiques, avec la survenue secondairement d'une régénération de la muqueuse. Publiée pour la première fois en 1986, le traitement se réalise préférentiellement par tamponnement, soit l'application étagée de compresses imbibées de formaline pendant un temps limité de 2 à 4 minutes, idéalement à travers un écarteur au bloc opératoire. La technique nécessite une à deux séances, rarement trois et requiert un apprentissage spécifique pour en limiter la morbidité. Sur des lésions distales et limitées, l'application de cotons imbibées au travers d'un anuscope ou d'un rectoscope est une alternative

possible, simple et peu onéreuse. Les complications potentielles, très diversement rapportées dans la littérature initiale, ont pu limiter la diffusion de la technique. Le risque principal est d'induire des ulcérations anales secondaires si la formaline est au contact de l'épithélium de la marge anale ou du canal anal qui doivent être soigneusement protégés, beaucoup plus rarement celui d'ulcérations rectales, de fistules ou de sténoses. Malgré une efficacité publiée légèrement supérieure, l'application par lavement doit être évitée du fait d'une morbidité du même type plus fréquente et plus sévère, incluant la description de colite aigüe distale ou de nécrose rectale (de Parades 2007). Du fait de ces effets secondaires potentiels, la présence d'emblée lors d'une RPRC d'ulcérations rectales profondes, d'une fistule ou d'une sténose sont une contre-indication au traitement par formaline. Pour la technique de tamponnement, plus de quinze études regroupant plus de 400 patients, dont 3 prospectives, rapportent une efficacité complète ou partielle dans 88 % (70-100) des cas, et un arrêt complet des saignements chez plus de deux patients sur trois (39-100) (Bauer 2015). Lors d'un essai prospectif, les rectorragies ont disparu en une seule séance chez 63 % des patients, en deux séances chez 89,5 % et 100 % après une troisième application, avec un suivi moyen de 12 mois (2-36) (Samalavicius 2013). L'efficacité à moyen et long terme est moins bien évaluée, mais une étude prospective suggère le maintien de ce bénéfice à presque 10 ans de suivi (Yeoh 2013). La formaline fait l'objet d'une recommandation forte 1 B avec un niveau de preuve modéré, au même niveau que la CPA par l'Association Américaine de Chirurgie Colo-Rectale (Paquette 2018), contrairement à l'Association Américaine d'Endoscopie Digestive qui recommande les techniques de coagulation endoscopiques de première intention, en particulier la CPA et l'AFR (Lee 2019). L'argument avancé par cette dernière est un taux de morbidité supérieur de la formaline dans la littérature qui tend à disparaître en excluant la technique par lavement. L'expérience endoscopique exclusive des gastroentérologues, contrairement aux chirurgiens colo-rectaux ou proctologues chirurgicaux qui maîtrisent les deux techniques, participe probablement à ces recommandations contradictoires des deux sociétés savantes.

Alors comment choisir entre CPA ou Formaline ?

L'efficacité de la CPA et de la formaline est comparable, comme l'a démontré un essai prospectif randomisé : 94 % d'efficacité pour la CPA (17 patients) *versus* 100 % pour la formaline par tamponnements (13 patients), avec paradoxalement des formes plus sévères dans le groupe formaline : 64 % de sujets transfusés *versus* 31 % de ceux traités par CPA (Yeoh 2013). Le nombre moyen de 2 (1-5) séances nécessaires était comparable, avec un suivi moyen de 111 mois (29-170), soit 9 ans sans récidive à l'exception d'un patient dans chaque groupe. Dans cette étude, la morbidité était comparable, avec davantage d'altérations de la compliance rectale et des volumes de perception dans le bras CPA, ne confirmant pas une morbidité supérieure de la formaline rapportée dans d'autres études, probablement liée à la technique d'application par lavements qu'il convient d'éviter (De Parades 2007, Bauer 2015). Une seconde étude prospective randomisée récente confirme à nouveau une efficacité et une morbidité comparable des deux techniques, avec la réserve d'une évaluation à court et moyen terme plus discutable (Furtado 2021). En pratique, les deux techniques sont probablement plus complémentaires que concurrentielles, même si les données factuelles sont faibles. Il paraît raisonnable de proposer en première intention la CPA en raison de sa facilité de mise en œuvre dans un environnement endoscopique classique. Elle est probablement plus performante sur des lésions télangiectasiques du moyen rectum, et la seule technique utilisable sur le haut rectum et le colon sigmoïde. La formaline, qui nécessite une organisation proctologique opératoire et dont la morbidité reste débattue dans la littérature, est plutôt à réserver aux échecs de la CPA, en particulier s'il y a une nécessité de poursuivre les transfusions (Lee 2019). Toutefois des présentations particulières de RPRC suggèrent de proposer l'application de formaline en première intention car la technique pourrait être plus pertinente et mieux adaptée que la CPA dans ces circonstances. C'est le cas en présence de lésions hémorragiques en zone hémorroïdaire sus-pectinéale immédiate pour laquelle l'exposition endoscopique peut s'avérer difficile, ou en présence d'une rectite diffuse hémorragique au moindre contact, en particulier si la localisation est très distale, l'efficacité de la CPA pouvant être amoindrie sur une muqueuse très hémorragique avec une exposition endoscopique plus difficile (Bauer 2015, Horaist 2017). En complément, le caractère simple et peu onéreux de l'application de formaline est un argument parfois mis en avant pour recommander cette technique en première intention, en particulier lorsque les techniques endoscopiques interventionnelles sont peu accessibles (Ali 2020). Enfin une publication récente suggère la faisabilité une application ciblée de formaline par voie endoscopique (Li 2019).

Oxygénothérapie hyperbare (OHB)

L'OHB repose sur l'inhalation d'oxygène à 100 % dans une pièce hermétique ou caisson hyperbare, le plus souvent à deux atmosphères de pression. Trente séances d'une demi journée sont habituellement nécessaires, qui peuvent être prolongées. L'objectif est d'induire un effet angiogénique sur les tissus mous et une réparation des dommages endothéliaux, par restauration du gradient de pression en oxygène dans les territoires hypovascularisés et donc de favoriser la cicatrisation des lésions (Costa 2021). Depuis 1991, date du premier cas rapporté dans la littérature de RPRC traitée par OHB, de nombreuses publications non contrôlées, le plus souvent pour des patients en échec des autres thérapeutiques pour une RPRC, rapportent un bénéfice sur les saignements dans 2/3 des cas, avec une efficacité complète dans 25 à 45 % des cas, mais souvent aussi sur les symptômes fonctionnels, en particulier le transit, le syndrome rectal et sur la continence anale (Bauer 2015, Costa 2021). Une étude sur 120 patients, contrôlée randomisée en double aveugle avec *cross over* et un suivi de 18 mois, a validé factuellement en 2008 l'indication de l'OHB dans les RPRC. Son évaluation concernait aussi bien des critères objectifs avec le LENT-SOMA score (Late Effects Normal Tissue - Subjective Objective Management Analytic) que la qualité de vie qui sont tous deux significativement améliorés sous OHB, la différence dispa-

raissant après le *cross over* (Clarke 2008). La négativité d'une seconde étude contrôlée randomisée publiée en 2016 (Glover 2016) n'a pas remis fondamentalement en cause l'efficacité de l'OHB sur les RPRC dans une méta-analyse très récente, du fait d'un moindre effectif de patients dans cette dernière étude et de biais potentiels dans l'analyse des résultats (Yuan 2020, Costa 2021). L'OHB dans les RPRC fait toujours l'objet d'une recommandation forte 1B avec un niveau de preuve modéré dans les dernières publications internationales des sociétés scientifiques (Mathieu 2017, Paquette 2018). En pratique, l'OHB peut s'inscrire dans plusieurs stratégies thérapeutiques. Elle paraît tout particulièrement intéressante pour traiter les atteintes radiques hémorragiques simultanées du rectum et de la vessie et/ou les troubles ano-rectaux ou pelvi-périnéaux fonctionnels sévères associés (Bauer 2015). Les bénéfices pourraient être meilleurs si le traitement par OHB est réalisé précocement (Clarke 2008, Yuan 2020) La cicatrisation des ulcérations radiques ano-rectales et des fistules radiques recto-vaginales est moins bien documentée, avec simplement quelques cas rapportés dans la littérature. Les limites de l'OHB sont son accessibilité, ses possibles effets secondaires et la disponibilité nécessaire pour le patient, ce qui en fait souvent une option thérapeutique plus difficile à proposer.

Les RPRC en échec des traitements conventionnels

Quelle place pour la chirurgie ?

Dans un contexte de RPRC hémorragique, la chirurgie peut être exceptionnellement discutée en cas de saignements majeurs, en échec des autres thérapeutiques conservatrices.

La colostomie d'amont

Il est difficile d'anticiper si une colostomie d'amont, qui permet une dérivation du flux fécal, permettra de contrôler les rectorragies. Elle est plus particulièrement indiquée s'il existe des ulcérations profondes ou nécrotiques, avec des risques de perforation, une sténose ou une fistule, circonstances dans lesquelles les patients sont volontiers très symptomatiques et les traitements conservateurs limités ou contre-indiqués à l'exception de l'OHB. Une étude rétrospective comparative sur 47 patients, 22 colostomies transverses d'amont versus 25 traitements conservateurs, rapporte un arrêt des saignements dans 94 % vs. 12 %, avec une amélioration objective de la qualité de vie, en réduisant drastiquement les phénomènes douloureux (Yuan 2016). Le caractère réversible de la stomie est aléatoire, jusque 30 % lorsque les lésions rectales initiales se limitent à des ulcérations (Yuan 2016, Huan 2020).

Les chirurgies de résection rectale

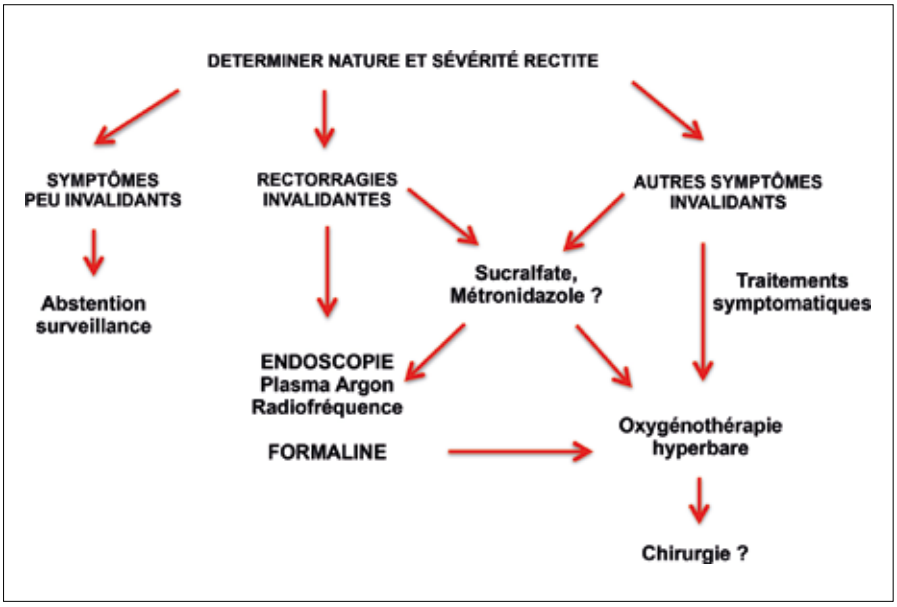
En dernier recours, dans des situations non contrôlées, avec le plus souvent une atteinte post radique sévère extensive au périnée, associant volontiers sténose, ulcération, nécrose ou fistule, une chirurgie de résection peut être discutée. Elle ne doit être décidée et réalisée que par des équipes médico-chirurgicales expérimentées car la morbidité est importante en présence de complications post-radiques sévères, avec une mortalité non négligeable.

Conclusions

Le traitement curatif des rectorragies des RPRC s'est considérablement amélioré au cours des 25 dernières années. Les rectorragies sont habituellement accessibles à la thérapeutique, la CPA et/ ou l'application de formaline permettant de contrôler la plupart des saignements. Mais d'autres symptômes ano-rectaux ou pelviens sont souvent associés à des degrés divers aux rectorragies et plus complexe à prendre en charge, avec une place alors privilégiée de l'OHB. En cas d'échec, les ressources thérapeutiques concernant la pathologie fonctionnelle ano-rectale, en particulier les troubles de la continence, sont beaucoup plus limitées. Il en est de même pour les atteintes très sévères de type sténoses, suppuration et/ ou nécroses, heureusement exceptionnelles. La prévention de ces RPRC est un enjeu capital et ne repose actuellement que sur les progrès récents de la RT qui ont permis de diminuer leur incidence, en particulier les atteintes post-radiques pelvi-périnéales les plus graves. À défaut de pouvoir recommander un médicament ayant un effet radioprotecteur en cours de RT, les progrès pourraient venir de l'identification dans un avenir proche de facteurs prédictifs de toxicité liés au patient lui-même et ainsi encore réduire ces risques de complications.

Algorithme de prise en charge des RPRC

Schéma 1 :
Algorithme de prise en charge des RPRC



Références

1. Ali F, Hu KY. Evaluation and management of chronic radiation proctitis. Dis Colon Rectum. 2020;63:285-289.

2. Bauer P, Berrod JL, de Parades V, Chauveinc L. Lésions radiques de l'anus et du rectum. Hépato Gastro. 2015;22:488-499.

3. Brothwell MRS, West CM, Dunning AM, Burnet NG, Barnett GC. Radiogenomics in the era of advanced radiotherapy. Clin Oncol. 2019;31:319-325.

4. Campostrini F, Musola R, Marchiaro G, Lonardi F, Verlato G. Role of early proctoscopy in predicting late symptomatic proctitis after external radiation therapy for prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;85:1031-1037.

5. Clarke RE, Tenorio LM, Hussey JR, Toklu AS, Cone DL, Hinojosa JG, *et al*. Hyperbaric oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis: a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;72:134-143.

6. Costa D, Amaro CE, Nunes A, Cardoso JS, Daniel PM, Rosa I, *et al*. Hyperbaric oxygen therapy as a complementary treatment for radiation proctitis: Useless or useful? A literature review. *World J Gastroenterol*. 2021;27:4413-4428.

7. De Parades V, Bauer P, Marteau P, Chauveinc L, Bouillet T, Atienza P. Traitement non chirurgical des rectites radiques chronique. Gastroenterol Clin Biol. 2007;31:919-28.

8. Ferini G, Pergolizzi S. A ten-year-long update on radiation proctitis among prostate cancer patients treated with curative external beam radiotherapy. In Vivo. 2021;35:1379-1391

9. Furtado FS, Furtado GB, Oliveira AT, Oliveira FAA, Pinho CS, Sampaio JPA, *et al*. Endorectal formalin instillation or argon plasma coagulation for hemorrhagic radiation proctopathy therapy: a prospective and randomized clinical trial. Gastrointest Endosc. 2021;93:1393-1400.

10. Goldner G, Tomicek B, Becker G, Geinitz H, Wachter S, Zimmermann F, *et al*. Proctitis after external-beam radiotherapy for prostate cancer classified by Vienna Rectoscopy Score and correlated with EORTC/RTOG score for late rectal toxicity: results of a prospective multicenter study of 166 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;67:78-83.

11. Glover M, Smerdon GR, Andreyev HJ, Benton BE, Bothma P, Firth O, *et al.* Hyperbaric oxygen for patients with chronic bowel dysfunction after pelvic radiotherapy (HOT2): a randomised, double-blind, sham-controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17:224-233.

12. Goldner G, Tomicek B, Becker G, Geinitz H, Wachter S, Zimmermann F, *et al.* Proctitis after external-beam radiotherapy for prostate cancer classified by Vienna Rectoscopy Score and correlated with EORTC/RTOG score for late rectal toxicity: results of a prospective multicenter study of 166 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;67:78-83

13. Grodsky MB, Sidani SM. Radiation proctopathy. Clin Colon Rectal Surg. 2015;28:103-111

14. Hama Y, Kaji T. Long-term follow-up results of CT-guided daily adaptive radiation therapy for localized prostate cancer. Anticancer Research. 2018;38:5959-5962.

15. Hanson B, MacDonald R, Shaukat A. Endoscopic and medical therapy for chronic radiation proctopathy: a systematic review. Dis Colon Rectum. 2012;55:1081-1095.

16. Hauer-Jensen M, Denham JW, Andreyev HJ. Radiation enteropathy--pathogenesis, treatment and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014; 11: 470-479

17. Hernández-Moreno A, Vidal-Casariego A, Calleja-Fernández A, Kyriakos G, Villar Taibo R, Urioste Fondo A, *et al.* Chronic enteritis in patients undergoing pelvic radiotherapy: prevalence, risk factors and associated complications.Nutr Hosp. 2015;32:2178-2183.

18. Horaist C, Geffrier C, Bauer P, de Parades V. Rectites radiques. EMC - Gastro-entérologie 2017;0(0):1-9 [article 9-087-G-10]..

19. Huang X, Zhong Q, Wang H, Zhao J, Kuang Y, Guan Q, *et al*. Diverting colostomy is an effective procedure for ulcerative chronic radiation proctitis patients after pelvic malignancy radiation. BMC Surg. 2020;20:267-276.

20. Kerns SL, Fachal L, Dorling L *et al*. Radiogenomics Consortium Genome-Wide Association Study. Meta-analysis of late toxicity after prostate cancer Radiotherapy. J Natl Cancer Inst. 2020;112:179-190.

21. Kintzinger C, Demoor Golschmidt C, Abderrahmani R, Paris F, Supiot S. Toxicité rectale de la radiothérapie : signes cliniques, physiopathologie et prise en charge. Cancer Radiother 2012;16:372-376.

22. Krol R, Smeenk RJ, van Lin EN, Yeoh EE, Hopman WP. Systematic review: anal and rectal changes after radiotherapy for prostate cancer. Int J Colorectal Dis. 2014;29:273-283.

23. Kumagai T, Rahman F, Smith AM. The microbiome and radiation induced-bowel injury: evidence for potential mechanistic role in disease pathogenesis. Nutrients. 2018;10:1405-1421.

24. Lawrie TA, Green JT, Beresford M, Wedlake L, Burden S, Davidson SE, *et al.* Interventions to reduce acute and late adverse gastrointestinal effects of pelvic radiotherapy for primary pelvic cancers. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jan 23;1(1):CD012529.

25. Lee JK, Agrawal D, Thosani N, Al-Haddad M, Buxbaum JL, Calderwood AH, *et al*. ASGE guideline on the role of endoscopy for bleeding fromchronic radiation proctopathy. Gastrointest Endosc. 2019;90:171-182.

26. Li YD, Xu JH, Lin JJ, Zhu WF. Application of 4% formaldehyde under electronic colonoscope as a minimally invasive treatment of chronic hemorrhagic radiation proctitis. World J Emerg Med. 2019;10:228-231.

27. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. Diving Hyperb Med. 2017;47: 24-32.

28. McCarty TR, Garg R, Rustagi T. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for treatment of chronic radiation proctitis: A systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2019;34:1479-1485.

29. Miller LE, Efstathiou JA, Bhattacharyya SK, Payne HA, Woodward E, Pinkawa M. Association of the placement of a perirectal hydrogel spacer with the clinical outcomes of men receiving radiotherapy for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open. 2020;3:208-221.

30. Min M, Chua B, Guttner Y, Abraham N, Aherne NJ, Hoffmann M, *et al*. Is "pelvic radiation disease" always the cause of bowel symptoms following prostate cancer intensity-modulated radiotherapy? Radiother Oncol. 2014;110:278-283.

31. Nascimento M, Caporossi C, Eduardo Aguilar-Nascimento J, Michelon Castro-Barcellos H, Teixeira Motta R, Reis Lima S. Efficacy of synbiotics to reduce symptoms and rectal inflammatory response in acute radiation proctitis: a randomized, double-blind, Placebo-controlled pilot trial. Nutr Cancer. 2020;72:602-609.

32. Nelamangala Ramakrishnaiah VP, Krishnamachari S. Chronic haemorrhagic radiation proctitis: A review. World J Gastrointest. Surg. 2016;8:483-491.

33. Paquette IM, Vogel JD, Abbas MA, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for the treatment of chronic radiation proctitis. Dis Colon Rectum. 2018;61:1135-1140.

34. Rotondano G, Bianco MA, Marmo R, Piscopo R, Cipolletta L. Long-term outcome of argon plasma coagulation therapy for bleeding caused by chronic radiation proctopathy. Dig Liver Dis. 2003;35:806-810.

35. Rustagi T, Corbett FS, Mashimo H. Treatment of chronic radiation proctopathy with radiofrequency ablation (with video). Gastrointest Endosc. 2015;81:428-436.

36. Sahebnasagh A, Ghasemi A, Akbari J, Alipour A, Lashkardoost H, Ala S, Hosseinimehr SJ, *et al*. Prevention of acute radiation-induced proctitis by Aloe vera: a prospective randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial in pelvic cancer patients. BMC Complement Med Ther. 2020;20:146-155.

37. Samalavicius NE, Dulskas A, Kilius A, *et al*. Treatment of hemorrhagic radiation-induced proctopathy with a 4% formalin application under perianal anesthetic infiltration. World J Gastroenterol. 2013;19:4944-4949.

38. Swan MP, Moore GT, Sievert W, Devonshire DA. Efficacy and safety of single-session argon plasma coagulation in the management of chronic radiation proctitis. Gastrointest Endosc. 2010;72:150-154.

39. Weiner JP, Wong AT, Schwartz D, Martinez M, Aytaman A, Schreiber D. Endoscopic and non-endoscopic approaches for the management of radiation-induced rectal bleeding. World J Gastroenterol. 2016;22:6972-6986.

40. West CM, Barnett GC. Genetics et genomics of radiotherapy toxicity : towards prediction. Genome Medicine. 2011;3:52-67.

41. William HRT, Vlavianos P, Blake P, Dearnaley DP, Tait D, Andreyev HJN. The significance of rectal bleeding after pelvic radiotherapy. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:1085–1090.

42. Yeoh E, Tam W, Schoeman M, *et al*. Argon plasma coagulation therapy versus topical formalin for intractable rectal bleeding and anorectal dysfunction after radiation therapy for prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;87:954-959.

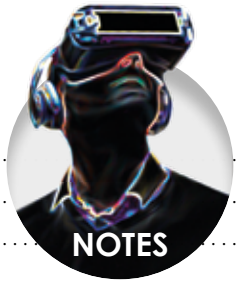
43. Yuan JH, Song LM, Liu Y, Li MW, Wang R, Zhang CS, *et al*. The effects of hyperbaric oxygen therapy on pelvic radiation induced gastrointestinal complications (rectal bleeding, diarrhea, and pain): a meta-analysis. Front Oncol. 2020;10:390-403.

44. Yuan ZX, Ma TH, Wang HM, Zhong QH, Yu XH, Qin QY, *et al*. Colostomy is a simple and effective procedure for severe chronic radiation proctitis. World J Gastroenterol. 2016;22:5598-5608.

5.

Les cinq points forts

- Le diagnostic de rectite post-radique est avant tout clinique et endoscopique. Les biopsies doivent être évitées. Une coloscopie initiale est indispensable pour rechercher d'autres lésions en amont du rectum, présentes dans plus d'un cas sur trois.
- L'objectif du traitement est de contrôler des rectorragies sévères ou invalidantes ou responsables d'une carence martiale ou d'une anémie, et non pas la disparition de tout saignement.
- La coagulation au plasma d'argon est le traitement de première ligne dans les saignements sévères, plus simple et moins morbide que la formaline, à efficacité équivalente.
- L'application de formaline est particulièrement efficace dans les rectites hémorragiques diffuses et sévères, surtout distales, et doit être effectuée par des proctologues expérimentés.
- L'oxygénothérapie hyperbare est indiquée en présence de lésions radiques graves et extensives pelvi-périnéales, de saignements rectaux sévères, et de cystite radique associée.


NOTES

Incontinence anale : que proposer aux patients ?

Véronique VITTON

Service de Gastroentérologie, Hôpital NORD - Assistance Publique Hôpitaux de Marseille - Aix Marseille Université - Chemin des Bourrely - 13915 MARSEILLE Cedex 20

Veronique.VITTON@ap-hm.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les mécanismes de l'incontinence anale
- Connaître les causes
- Connaître les explorations utiles au diagnostic et leurs indications
- Connaître les traitements et leurs indications

LIENS D'INTÉRÊTS

Medtronic, Coloplast

MOTS-CLÉS

Incontinence anale, ralentisseurs du transit, rééducation, neuro modulation

Introduction

L'incontinence anale (IA) est un symptôme invalidant défini par l'émission involontaire de gaz et/ou de selles liquides ou solides. Sa prévalence en France est de l'ordre de 5 à 10 % tout âge confondu (1). Néanmoins, ce chiffre sous-estime vraisemblablement la réalité en raison du tabou qui entoure encore ce symptôme comme l'avait démontré une étude réalisée en région Rhône-Alpes indiquant que 80 % des praticiens (médecins traitants et gynécologues) ignoraient l'IA de leurs patients (2).

L'IA peut être due à des maladies neurologiques (sclérose en plaques, lésion médullaire, démence, accident vasculaire cérébral...), à des maladies générales (diabète, sclérodermie...) ou à des causes locales périnéales. Dans ces derniers cas, les lésions obstétricales sont au premier rang des étiologies avec les ruptures sphinctériennes anales (30 % des primipares) et les neuropathies d'étirement. Les autres causes locales sont les séquelles de radiothérapie, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et la chirurgie ano-rectale. Plus récemment, une étude a montré qu'une pratique sportive intensive (plus de 8 h de sport par semaine) était un facteur de risque d'IA dans une population de femmes jeunes sans antécédent obstétrical (3). Enfin, il est important de noter que la constipation distale chronique avec efforts de poussée exagérés répétés peut être à l'origine d'une IA par neuropathie d'étirement et que, dans ce cas, la prévention joue un rôle fondamental.

Place des explorations dans l'IA

Il est important de noter que les explorations ne sont pas systématiquement nécessaires avant de débuter un traitement de première intention. En effet, l'interrogatoire et l'examen clinique ont un rôle fondamental pour identifier les mécanismes de l'IA et orienter la prise en charge. L'examen clinique est souvent suffisant dans le bilan initial de l'IA (4). Il permettra notamment d'apprécier de manière satisfaisante le tonus et la contraction des sphincters et la présence ou non de matières dans l'ampoule rectale. En effet, la prise en charge d'une IA à rectum plein différera significativement de celle d'une IA à rectum vide.

Les examens disponibles sont : la manométrie ano-rectale, l'échographie endo-anale, l'électromogramme, la colpo-cystodéfécographie (et/ ou la déféco-IRM).

Dans tous les cas il faudra savoir éliminer une pathologie organique et une coloscopie sera réalisée selon les recommandations en vigueur.

Dans le bilan de l'IA les explorations ont pour objectif de quantifier objectivement le handicap, de rechercher des associations fonctionnelles, d'identifier les éléments de moins bon pronostic et de choisir les thérapeutiques les plus adaptées.

Manométrie ano-rectale (MAR)

La MAR permet non seulement d'évaluer de manière objective la fonction sphinctérienne mais également de rechercher une cause rectale en évaluant la sensibilité rectale et le volume maximal tolérable. Une hypotonie anale de repos évoque une atteinte du

sphincter anal interne, une contraction volontaire faible est en faveur d'une atteinte du sphincter anal externe. Dans 25 % des cas les pressions anales sont normales, on parle alors d'IA à pressions normales. Dans ce cas, il faudra savoir reprendre l'histoire clinique du patient et rechercher une étiologie colique (tumeur villeuse, colite...) ou plus générale (iatrogénie, diarrhée chronique). Inversement, si la contraction volontaire est totalement nulle avec une pression de repos normale, il faudra rechercher une éventuelle pathomimie. Dans ce cas, le réflexe recto-anal inhibiteur et le réflexe à la toux seront présents et normaux.

Concernant l'évaluation de la sensibilité rectale, une augmentation des volumes seuils de sensibilité rectale est évocatrice d'un mégarectum fonctionnel. Il s'agit alors le plus souvent d'une IA passive, avec suintements, sans urgence défécatoire. À l'opposé, une diminution des volumes seuils de sensibilité rectale est généralement en faveur d'une rectite (radique, inflammatoire) ou d'un prolapsus rectal.

La MAR est utile avant rééducation. De plus, les données de la MAR peuvent, avec les nouvelles techniques haute résolution 3D, orienter et préciser les modalités de rééducation abdomino-périnéale (5). En revanche, les données de la MAR n'ont pas de valeur pronostique sur l'efficacité des différents traitements (6).

Enfin, la MAR est importante en cas d'indication chirurgicale. En effet, si les résultats de la MAR ne modifieront que très rarement l'indication chirurgicale, ils permettront d'avoir une évaluation objective de la valeur fonctionnelle du sphincter anal et de la sensibilité rectale et d'anticiper éventuellement certaines complications.

Échographie endo-anale (EEA)

L'EEA est l'examen de référence pour la visualisation anatomique des sphincters anaux interne et externe (7). Sa sensibilité et sa spécificité vont de 83 à 100 % pour le diagnostic de rupture sphinctérienne avec une bonne corrélation avec les séries chirurgicales (8,9). Son objectif est d'évaluer l'étendue et la hauteur de la rupture sphinctérienne avant de poser l'indication d'une réparation sphinctérienne (externe). Une rupture du sphincter anal externe sera considérée comme significative à partir d'une extension de 90°. La limite supérieure de possibilité de réparation varie selon les équipes de 120 à 160°. L'EEA a donc un rôle indéniable dans la stratégie thérapeutique de l'IA.

Électromyogramme ano-périnéal (EMG)

L'EMG a pour objectif de déterminer la localisation, les mécanismes et la sévérité de différents types de lésions du système nerveux périphérique ou central. L'EMG de détection permet le diagnostic positif de dénervation musculaire, le diagnostic topographique (étendue de l'atteinte à l'ensemble du sphincter ou lésion localisée *in situ*) et surtout l'évaluation pronostique (perte axonale aigue évolutive, processus de ré-innervation, processus de dénervation). Dans certaines situations complexes, en particulier quand il existe une pathologie neurologique, les tests neurophysiologiques peuvent être également utiles dans le diagnostic précis d'un dysfonctionnement ano-rectal. Les autres tests de stimulo-détection contribuent, avec l'examen de détection, à préciser, s'il en est besoin, le type et l'étendue de l'atteinte (implication du contingent sensitif, niveau de l'atteinte, suprasegmentaire, radiculo-médullaire ou plexique). Seuls les potentiels cutanés sympathiques permettent une approche du fonctionnement végétatif périnéal. La mesure de la latence distale motrice du nerf pudendal recherche un retard de conduction distale du nerf comparativement au recueil controlatéral. Ces applications se retrouvent dans le diagnostic d'une neuropathie canalaire du nerf pudendal.

En pratique, à l'heure actuelle les explorations neurophysiologiques sont de moins en moins réalisées dans le cadre du bilan classique de l'IA. Néanmoins, elles gardent une place dans certains cas spécifiques et/ ou complexes et peuvent surtout présenter un intérêt médico-légal.

Colpo-cysto-défécographie (CCD) et déféco-IRM ou IRM pelvienne dynamique

La CCD est un examen à la fois morphologique et fonctionnel. Elle permet, par opacification de l'ampoule rectale avec traceur dans le canal anal, la mesure de l'angle anorectal au repos, en poussée retenue et en évacuation, l'évaluation de la descente périnéale, la recherche d'une rectocèle, de son type (haute ou basse) et de son caractère fonctionnel en fin d'évacuation. Il est souhaitable de la compléter, au minimum, par une opacification préalable des anses grêles pour recherche d'entérocèle, ou mieux, par une opacification vaginale et vésicale permettant une pelvigraphie. L'opacification des autres « compartiments » du périnée (filière urinaire et gynécologique) est également très importante pour réaliser un bilan périnéal complet. Ainsi, les rapports d'une rectocèle et d'une cystocèle et l'existence d'une élytrocèle dans une colpocèle peuvent être aisément visualisés et bénéficier d'une approche globale (10,11).

Cependant, sur le plan diagnostique, le rôle de la CCD reste limité dans le bilan d'une IA. Sa place est essentiellement dans un contexte de bilan pré-opératoire, permettant une prise en charge globale périnéologique.

La place de la déféco-IRM est identique à celle de la CCD. Elle a pour avantage d'être non irradiante et de visualiser les parties molles. Le choix de l'une ou l'autre des techniques d'imagerie dépendra de leurs disponibilités et des habitudes de chaque équipe.

2013 : de nouvelles recommandations thérapeutiques

Le traitement de l'IA est le plus souvent symptomatique. Il a longtemps été limité à des règles hygiéno-diététiques, à des ralentisseurs du transit et à des traitements chirurgicaux invasifs. Depuis plusieurs années, de nouvelles techniques conservatrices, comme la stimulation tibiale postérieure ou la neuromodulation des racines sacrées, se sont développées permettant d'offrir de nouvelles options thérapeutiques efficaces.

Afin de faire le point sur les différents traitements disponibles et leur niveau de preuve scientifique, un groupe de travail formé au sein de la Société Nationale Française de Colo-Proctologie (SNFCP) a publié en 2013 les nouvelles recommandations françaises pour la prise en charge de l'incontinence anale (12). On peut schématiquement considérer qu'il existe trois niveaux de traitement de l'IA : 1. Un premier niveau conservateur ; 2. Un deuxième niveau dit « mini-invasif » ; 3. Un troisième niveau invasif.

Traitement conservateur de l'incontinence anale

Loin d'être une fatalité, l'IA peut être améliorée par un traitement conservateur chez 61 % des patients (13). Il repose sur des règles hygiéno-diététiques, l'utilisation de certains médicaments ou dispositifs médicaux, la rééducation périnéale (ano-rectale), la stimulation tibiale postérieure, et les irrigations trans-anales.

Règles hygiéno-diététiques

La régulation du transit et de la consistance des selles est un objectif prioritaire chez les patients souffrant d'IA. Il est donc important de connaître leur régime alimentaire et, en cas de selles liquides ou molles, l'adjonction de fibres alimentaires surtout solubles peut significativement améliorer les symptômes (14). En effet, l'obtention de selles plus moulées (types 3 et 4 sur l'échelle de Bristol) permet d'obtenir un transit plus régulier et de réduire les urgences défécatoires. En revanche, chez des patients ayant une IA malgré des selles moulées, le régime alimentaire aura *a priori* peu d'effets bénéfiques. En revanche, il n'y a pas de recommandation concernant l'utilité ou le risque de la consommation de certaines de boissons (caféine...).

Traitement médical

Les ralentisseurs du transit (lopéramide et codéine) sont les molécules qui ont été les plus étudiées dans cette indication avec une bonne efficacité dans des études de bon niveau scientifique. Elles sont surtout utiles chez les patients ayant des selles molles ou liquides mais sans efficacité démontrée en l'absence de diarrhée (15,16).

Les mucilages peuvent également être proposés en cas d'IA aux selles liquides. En revanche, en cas de selles de consistance normale leur prescription a peu d'intérêt. La cholestyramine peut également être prescrite en cas de selles molles ou liquides. En pratique clinique, ces différents médicaments peuvent être essayés à tour de rôle, à des posologies variables. La réalisation d'un calendrier des selles avec une évaluation de la qualité des selles est une aide précieuse pour guider l'adaptation thérapeutique.

Les suppositoires et les lavements peuvent également être particulièrement efficaces lorsque l'IA est associée à des troubles de l'évacuation rectale (rectum plein au toucher rectal). L'aide à la vidange rectale est alors un point essentiel du traitement et la prescription de suppositoires ou de lavements quotidiens ou 1 jour sur 2 peut être proposée (12). Enfin, les probiotiques sont fréquemment prescrits en pratique malgré l'absence de données scientifiques d'un niveau de preuve élevé dans cette indication. Néanmoins, leur utilisation peut améliorer les symptômes, essentiellement par la modification de la consistance des selles comme cela a été rapporté avec l'utilisation de Lactobacilles (17).

Chez les femmes ménopausées, l'hormonothérapie substitutive, générale ou locale, n'est pas suffisante et reste un sujet trop débattu pour être recommandé dans cette indication.

Rééducation périnéale

En cas d'échec du traitement médical de première intention, une rééducation périnéale (ano-rectale) pourra être proposée, incluant à la fois un abord périnéal mais également abdominal (on parle de rééducation « abdomino-périnéale »). Le plus souvent, la mise en place de ce traitement devra être précédée de la réalisation d'une MAR afin de mieux guider la prise en charge (5). Il existe différentes techniques de rééducation mais le biofeedback est le plus efficace avec des taux de succès de 60 à 80 % à 6 et 12 mois (l'électrostimulation ne devant pas être utilisée seule). Le nombre moyen de séances nécessaires est de l'ordre de 10 à 20 avant de réévaluer le patient, ces séances étant réalisées chez des kinésithérapeutes spécialisés (18,19). Ce traitement est d'autant plus efficace que le patient est jeune avec des symptômes récents et peu sévères. En revanche, des troubles de la statique pelvienne majeurs, une dénervation périnéale, une manque de motivation ou un syndrome dépressif sont associés à un taux d'échec plus élevé (20).

Stimulation tibiale postérieure : TENS (« Trancutaneous Electrical Nerve Stimulation »)

LE TENS (Urostim 2®) est une méthode non invasive initialement développée dans le traitement de l'incontinence urinaire. Si deux techniques existent, percutanée avec des électrodes aiguilles (pTENS), ou transcutanée avec des électrodes adhésives (TENS), c'est essentiellement cette dernière qui est utilisée en France. Cette technique a pour intérêt d'être utilisée à domicile par le patient de manière totalement autonome. Elle consiste à placer deux électrodes adhésives sur le trajet du nerf tibial postérieur, une sous la malléole interne, l'autre 10 cm au-dessus environ. L'ensemble est relié à un boîtier de stimulation simple d'utilisation et le patient doit utiliser ce système tous les jours, pendant 20 minutes pour une durée minimale de 3 mois, le dispositif étant remboursé par la Sécurité sociale. Le mécanisme d'action est mal élucidé mais fait vraisemblablement intervenir la mise en jeu d'afférences et de réflexes somato-sympathiques associée à un effet sur la sensibilité rectale (21).

Dans une première étude en 2003, Shafik *et al.* rapportaient, chez 32 patients, une efficacité de 78,2 % à 4 semaines (22). Queralto *et al.* ont publié en 2006 la première étude française sur l'efficacité du TENS avec une efficacité de 60 % à 4 semaines (23). Dans la littérature, on dispose majoritairement d'essais ouverts avec un taux de succès rapporté global variant de 30 à 83 % et des suivis allant de 1 à 30 mois (24). Néanmoins, quatre essais randomisés ont été publiés, 1 avec le TENS, 3 avec le pTENS. L'essai randomisé multicentrique évaluant le TENS chez 144 patients est l'étude française de Leroi *et al.* (25). Cette étude est considérée comme négative sur le critère principal de jugement (nombre d'urgences hebdomadaires) mais, si la différence n'atteignait pas la significativité, le score de sévérité de l'IA était plus amélioré dans le groupe actif (p = 0,06). De plus, les médecins évaluateurs ont estimé que la stimulation était significativement plus efficace dans le groupe de patients recevant une stimulation active (p = 0,01). Dans l'étude de Horrocks *et al.* incluant 227 patients, le critère de jugement principal (réduction de 50 % des épisodes d'IA à 2 semaines) n'était pas atteint mais une réduction significative (p = 0,02) du nombre d'épisodes hebdomadaires d'IA (et en particulier des urgences) était rapportée (26). La même équipe a ensuite rapporté les résultats à 12 semaines. Si le critère de jugement principal n'était pas atteint, une diminution significative du nombre d'épisodes d'IA et d'urgences par semaine était toujours significative dans le groupe pTENS avec par ailleurs une amélioration significative du « patient

centred outcomes » et une diminution significative de la consommation de lopéramide (27). Enfin, deux ans plus tard, Van der Wilt *et al*. publiait une autre étude rapportant, cette fois-ci, une réduction significative de 50 % du nombre d'épisodes d'IA/semaine mais pas du nombre moyen d'épisodes hebdomadaire d'IA (28). Les résultats de ces quatre études randomisées soulignent la difficulté du choix du critère de jugement principal et la nécessité d'une grande prudence dans la lecture et l'interprétation des résultats.

Dans tous les cas, cette technique a pour avantages d'être simple, non invasive, non onéreuse, et utilisable à domicile. En cas de succès, le traitement pourra être poursuivi mais il n'y a pas de consensus clair sur le rythme de stimulation qui sera variable selon les patients. De prochains travaux devront déterminer l'intérêt d'une stimulation bilatérale, biquotidienne ou associée à d'autres mesures.

Irrigation transanale (ITA)

L'ITA (système Peristeen®) est un dispositif apparu sur le marché français en 2009 et initialement destiné aux patients, adultes ou enfants, atteints de maladies neurologiques chroniques (sclérose en plaques, maladie de Parkinson, traumatisme médullaire, spina bifida...) et souffrant de troubles digestifs associant constipation et incontinence. Le principe est simple, permet d'améliorer l'autonomie du patient et consiste à réaliser un lavement « étanche » en moyenne un jour sur deux. Ce traitement est indiqué en deuxième intention, après échec d'un traitement médical bien conduit. L'ITA permet non seulement d'améliorer les symptômes digestifs dans environ 60 % des cas, mais également de réduire le nombre d'infections urinaires et d'améliorer significativement la qualité de vie des patients (29-31). Les données de la littérature ont également démontré l'intérêt médico-économique des ITA chez les patients neurologiques (32). Ce traitement a également prouvé son efficacité et sécurité d'utilisation à long terme (> 2 ans) (33). La cause d'échec la plus souvent rapportée dans la littérature est l'absence de compliance et d'adhésion au traitement de la part du patient qui souligne le rôle fondamental de l'éducation dans la mise en place et le suivi de ce traitement (34). La prescription initiale (valable 6 mois) devra être faite par un gastroentérologue, un chirurgien viscéral ou un médecin rééducateur mais la reconduite du traitement pourra être réalisée par le médecin traitant.

Obturateurs anaux

Les tampons obturateurs anaux peuvent être d'une aide quotidienne précieuse en terme de qualité de vie. Ils sont simples à utiliser, remboursés par l'Assurance Maladie et ont un rôle « social » rassurant non négligeable.

Traitement « mini-invasif »

Neuromodulation des racines sacrées (NMS)

Le traitement mini-invasif est essentiellement représenté par la NMS. Comme le TENS, cette technique a initialement été mise au point pour le traitement de l'incontinence urinaire et fait probablement intervenir des réflexes somato-sympathiques par la mise en jeu d'afférences. Depuis la première publication en 1995, de nombreuses études ont rapporté l'efficacité de la NMS dans la prise en charge de l'IA (35). C'est actuellement l'un des traitements de référence et des plus efficaces de l'IA avec un taux de succès de 75 à 100 % et un suivi de plusieurs années (36,37). Cette technique consiste à stimuler les nerfs sacrés de manière permanente à l'aide d'une électrode implantée au contact du nerf à sa sortie du foramen sacré et d'un stimulateur placé sous la peau dans la région lombaire. L'intervention se déroule en deux phases. Au cours de la première phase de test (15 jours à 3 semaines), l'électrode seule est implantée et est reliée à un boîtier externe. En cas d'amélioration significative des symptômes (réduction d'au moins 50 % des épisodes d'incontinence), la deuxième phase de l'intervention consiste en la mise en place définitive du boitier sous anesthésie locale ou générale. La durée de « vie » prévue du boitier est de l'ordre de 5 à 8 ans en fonction de l'intensité de stimulation (des modifications des réglages pouvant se faire par télémétrie grâce à un boîtier « télécommande » en cas de modification des symptômes). Elle est actuellement indiquée en cas d'IA avec au moins un accident par semaine, après échec des traitements conservateurs et peut être proposée même en cas de rupture sphinctérienne anale. Elle a aussi pour intérêt de pouvoir être proposée aux patients souffrant de double incontinence, anale et urinaire.

Irrigation antérograde

L'irrigation colique antérograde, par cæcostomie chirurgicale (technique de Malone) ou endoscopique, permet au patient de réaliser lui-même des lavements coliques à domicile (généralement 1 jour/2). Elle donne de très bons résultats avec un taux de succès de 90 % chez l'enfant et de 50-80 % chez l'adulte. Cette technique est généralement indiquée dans des contextes de maladie neurologique chronique, chez l'enfant comme chez l'adulte (38-41).

Injections d'agents comblants

Différentes stratégies d'injections de biopolymères (essentiellement collagène, acide hyaluronique) ont été rapportées dans la littérature. L'indication est essentiellement l'incontinence passive. L'objectif est d'augmenter le tonus du canal anal avec des résultats intéressants mais parfois discordants et un taux de succès global de 40 à 67 % avec des suivis jusqu'à 24 mois (42-45). Les injections peuvent être réalisées dans l'espace inter-sphinctérien ou en sous-muqueux, au niveau d'une lésion identifiée ou en trois points. Les modifications des données manométriques sont très variables selon les études.

Une autre technique, proche de ces injections, est la technique « Gatekeeper » décrite pour la première fois par l'équipe de Carlo Ratto en 2011 (46). Cette technique consiste à insérer 4 à 6 cylindres de polyacrylonitrile en couronne autour du canal anal. La particularité de ces cylindres est de s'expandre en diamètre dans un second temps. Une amélioration de la pression de repos mais également de la contraction volontaire ont été rapportées avec ce dispositif. Dans les études disponibles, « Gatekeeper » obtient des résultats particulièrement intéressant (50 % d'efficacité) avec des suivis allant presque jusqu'à 3 ans (47-49).

Si les données actuelles n'ont pas permis de recommander cette technique, elle reste un traitement simple, ambulatoire, avec peu d'effets secondaires rapportés mais actuellement peu proposée en France.

Traitement chirurgical « invasif »

Des traitements chirurgicaux plus invasifs peuvent être proposés aux patients souffrant d'IA sévère. Néanmoins en raison de l'efficacité des traitements conservateurs et de la NMS, leurs indications sont relativement peu fréquentes.

La réparation sphinctérienne directe (sphinctérorraphie) est la méthode de choix lorsqu'une rupture sphinctérienne externe est accessible à une réparation (en particulier les ruptures post-obstétricales, surtout lorsqu'elles sont récentes). Elle est indiquée en cas de rupture du sphincter anal externe de moins de 50 % de la circonférence et offre un taux de succès de 70 à 80 %. Sa place, avant ou après la NMS, est à discuter au cas par cas en fonction du principal mécanisme impliqué dans les symptômes. Sa morbidité est acceptable et, si les résultats semblent se dégrader dans le temps (5 ans environ), une réintervention est possible (50). Les techniques de transposition musculaire, graciloplastie et graciloplastie dynamique, consistant à réaliser une plastie musculaire autologue périanale, sont actuellement très peu pratiquées et ont des indications restreintes en raison de la lourde morbidité qui leur est associée ainsi qu'une fréquente nécessité de réintervention. Le sphincter artificiel Acticon® Néosphincter n'est actuellement plus remboursé dans le cadre du traitement de l'incontinence anale en raison notamment de complications infectieuses et techniques. Ce dispositif comportait une manchette entourant le canal anal, une pompe mise en place au niveau des organes génitaux externes et un ballonnet sous péritonéal latéro-vésical. Le sphincter anal magnétique Fenix™ s'est développé dans un second temps. Ce système, constitué de billes aimantées reliées par des fils de titane, est positionné de manière circulaire autour du canal anal et permet ainsi un renforcement « passif ». Lors de l'exonération le patient pousse de manière physiologique et la force ainsi générée écarte les billes permettant l'ouverture du canal anal. Les premiers résultats de ce sphincter magnétique étaient prometteurs (51). Néanmoins, pour différentes raisons, ce dispositif n'est plus commercialisé non plus.

Enfin, en cas d'échec des précédents traitements et devant une incontinence sévère, une colostomie peut être envisagée. Néanmoins, même si elle est généralement proposée en dernier recours, la colostomie, ne doit pas être considérée comme un échec puisqu'elle peut au contraire améliorer l'autonomie et la qualité de vie quotidienne de nombreux patients.

Perspectives thérapeutiques

Thérapie cellulaire

La thérapie cellulaire est un traitement moderne et particulièrement séduisant dans différentes applications médicales. Dans le domaine de l'IA, la thérapie cellulaire apparaît comme une solution possible pour la réparation et le remplacement de cellules et de tissus. Le terme « cellules souches » correspond à une population particulière de cellules très hétérogènes. En effet, chaque type de cellules souches est caractérisé par des capacités inégales de différenciation et de prolifération et par des méthodes d'extraction à partir d'un tissu source différent (cellules hématopoïétiques, tissu musculaire ou tissu adipeux). Concernant le traitement de l'IA, la majorité des études actuellement publiées concernent l'animal. Néanmoins, des études menées chez l'homme, dont des études randomisées, commencent à donner des résultats encourageants. Les modalités de traitement varient selon les travaux concernant le site d'injection (dans la rupture sphinctérienne ou autour), les modalités (injection « simple » ou sur une matrice), ou l'association à un traitement adjuvant (électrostimulation) mais les cellules souches sont majoritairement d'origine myoblastique et la cible est le plus souvent le sphincter anal externe. La plupart d'entre elles rapportent une efficacité clinique évaluée sur des scores de symptômes et de qualité de vie avec des suivis allant jusqu'à 5 ans (52).

Si la thérapie cellulaire apparaît prometteuse, de nombreuses questions restent à régler : les indications, les patients concernés, le type de cellules le plus adapté, la standardisation de la préparation des cellules et le profil de sécurité notamment oncologique. De plus, à l'heure actuelle, le coût de ce traitement et les contraintes liées à sa mise en place en font un traitement réservé aux centres experts dans le cadre de protocoles de recherche.

Injection rectale de Toxine Botulinique

L'utilisation des injections de toxine botulinique (TB) est connue au niveau périnéal pour le traitement des douleurs pelviennes, de la fissure anale, de la constipation distale (injection sphinctérienne) et de l'incontinence urinaire (vessie hyperactive) dans les contextes neurologiques.

Après une première série de cas chez 6 patients, l'équipe d'Anne-Marie Leroi a rapporté les résultats d'une série de patients souffrant d'IA et traités par injection rectale de TB (53,54). Cette étude a inclus 26 patients, 17 avec un rectum natif et 9 avec un réservoir pour antécédent de cancer du rectum. L'injection était réalisée en 10 points sur trois niveaux avec 500 UI de Dysport® (Ipsen/Biotech France). L'IA était de type active chez 16 patients, passive chez 4 patients, et mixte chez 6 d'entre eux. À trois mois, une amélioration significative était observée à la fois sur les symptômes (score de sévérité de l'IA de Cleveland) et sur la qualité de vie (score FIQL) et 69,2 % des patients considéraient être satisfaits du traitement. La durée moyenne d'efficacité a été de 4,5 mois. Peu d'effets indésirables ont été rapportés : 4 constipations, 2 douleurs abdominales et 1 abcès chez un patient ayant un réservoir avec un traitement médical conservateur.

Dans les suites de ce travail prometteur, la même équipe a mis en place un essai national français randomisé contre placebo (étude « TOX-IN) incluant 200 patients. Les inclusions sont actuellement terminées et l'analyse des résultats est attendue avec beaucoup d'espoir en raison de la simplicité, de la tolérance et du faible coût de cette technique.

Prévention

La constipation distale chronique avec des efforts de poussée exagérés répétés peut être à l'origine d'une IA par neuropathie d'étirement. Cette notion est d'autant plus vraie chez des patientes aux antécédents de rupture sphinctérienne obstétricale ou de toute autre origine. La prévention peut donc jouer un rôle fondamental.

Une meilleure communication sur ce sujet tabou auprès des sages-femmes, des gynécologues, des médecins généralistes et du grand public pourrait être un premier pas.

BIBLIOGRAPHIE

1. Denis P, *et al*. [Prevalence of anal incontinence in adults]. Gastroenterol Clin Biol, 1992.16(4): p.344-50.
2. Damon H, *et al*. Prevalence of anal incontinence in adults and impact on quality-of-life. Gastroenterol Clin Biol, 2006.30(1): p.37-43.
3. Vitton V, *et al*. Impact of high-level sport practice on anal incontinence in a healthy young female population. J Womens Health (Larchmt), 2011.20(5): p.757-63.
4. Eckardt VF, Kanzler G. How reliable is digital examination for the evaluation of anal sphincter tone? Int J Colorectal Dis. 1993;8(2):95-7)
5. Andrianjafy C, Luciano L, Loundou A, Bouvier M, Vitton V. Theee-dimensional high resolution anorectal manometry can predict response to biofeedback therapy in defecation disorders. Int J Colorectal Dis. 2019 Jun;34(6):1131-1140
6. Sangwan YP, Coller JA, Barrett RC, *et al*. Can manometric parameters predict response to biofeedback therapy in fecal incontinence ? Dis Colon Rectum 1995 ; 38 : 1021-5.
7. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, *et al*. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Int Urogynecol J. 2010;21(1):5-26
8. Deen KI, Kumar D, Williams JG, Olliff J, Keighley MR. Anal sphincter defects. Correlation between endoanal ultrasound and surgery. Annals of surgery. 1993;218(2):201-5
9. Sultan AH, Kamm MA, Talbot IC, Nicholls RJ, Bartram CI. Anal endosonography for identifying external sphincter defects confirmed histologically. Br J Surg. 1994;81(3):463-5
10. Agachan F, Pfeifer J, Wexner SD. Defecography and proctography : results of 744 patients. Dis Colon Rectum 1996;39:899-905.
11. Jorge JMN, Wexner SD, Ehrenpreis ED, *et al*. Does perineal descent correlate with pudendal neuropathy ? Dis Colon Rectum 1993;36:475-83.
12. Vitton V, *et al*. Treatments of faecal incontinence: recommendations from the French National Society of Coloproctology. Colorectal Dis, 2014.16(3): p.159-66.
13. Demirci S, *et al*. Anal incontinence: the role of medical management. Gastroenterol Clin Biol, 2006.30(8-9): p.954-60
14. Bliss DZ, *et al*. Supplementation with dietary fiber improves fecal incontinence. Nursing research, 2001. 50(4): p. 203-13.
15. Cheetham M, *et al*. Drug treatment for faecal incontinence in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2003(3): p. CD002116. 3
16. Bliss DZ, *et al*. Symptoms associated with dietary fiber supplementation over time in individuals with fecal incontinence. Nurs Res, 2011. 60(3 Suppl): p. S58-67.
17. Tarrerias AL, *et al*. The effect of inactivated Lactobacillus LB fermented culture medium on symptom severity: observational investigation in 297 patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Dig Dis, 2011. 29(6): p. 588-91.
18. Solomon MJ, *et al*. Randomized, controlled trial of biofeedback with anal manometry, transanal ultrasound, or pelvic floor retraining with digital guidance alone in the treatment of mild to moderate fecal incontinence. Dis Colon Rectum, 2003. 46(6): p. 703-10.
19. Norton C and Kamm MA. Anal sphincter biofeedback and pelvic floor exercises for faecal incontinence in adults--a systematic review. Aliment Pharmacol Ther, 2001.15(8): p.1147-54.
20. Martinez-Puente MF M, Pascual-Montero JA, Garcia-Olmo D. Customized biofeedback therapy improves results in fecal incontinence. Int J Colorectal Dis, 2003.7: p.7.
21. Vitton V, Abysique A, Gaigé S, Leroi AM, Bouvier M. Colonosphincteric electromyographic responses to sacral root stimulation: evidence for a somatosympathetic reflex. Neurogastroenterol Motil. 2008Apr;20(4):407-16
22. Shafik A, Ahmed I, El-Sibai O, Mostafa RM. Percutaneous peripheral neuromodulation in the treatment of fecal incontinence. Eur Surg Res. 2003 Mar-Apr;35(2):103-7
23. Queralto M, Portier G, Cabarrot PH, Bonnaud G, Chotard JP, Nadrigny M, *et al*. Preliminary results of peripheral transcutaneous neuromodulation in the treatment of idiopathic fecal incontinence. Int J Colorectal Dis. 2006 Oct;21(7):670-2.
24. Thomas, GP, *et al.*, A review of posterior tibial nerve stimulation for faecal incontinence. Colorectal Dis, 2013.15(5): p.519-26.
25. Leroi AM, Siproudhis L, Etienney I, Damon H, Zerbib F, Amarenco G, *et al*. Transcutaneous electrical tibial nerve stimulation in the treatment of fecal incontinence: a randomized trial (CONSORT 1a). Am J Gastroenterol. 2012 Dec;107(12):1888-96
26. Horrocks EJ, Bremner SA, Stevens N, Norton C, Gilbert D, O'Connell PR, *et al.* Double-blind randomised controlled trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus sham electrical stimulation in the treatment of faecal incontinence: CONtrol of Faecal Incontinence using Distal NeuromodulaTion (the CONFIDeNT trial). Health Technol Assess. 2015 Sep;19(77):1-164.
27. Knowles CH, Horrocks EJ, Bremner SA, Stevens N, Norton C, O'Connell PR, *et al*. CONFIDeNT study group Percutaneous tibial nerve stimulation versus sham electrical stimulation for the treatment of faecal incontinence in adults (CONFIDeNT): a double-blind, multicentre, pragmatic, parallel-group, randomised controlled trial. Lancet. 2015 Oct 24;386(10004):1640-8. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60314-2
28. van der Wilt AA, Giuliani G, Kubis C, van Wunnik BPW, Ferreira I, Breukink SO, *et al*. Randomized clinical trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus sham electrical stimulation in patients with faecal incontinence. Br J Surg. 2017 Aug;104(9):1167-1176
29. Christensen P, *et al*. A randomized, controlled trial of transanal irrigation versus conservative bowel management in spinal cord-injured patients. Gastroenterology, 2006.131(3): p.738-47.
30. Christensen P, *et al*. Long-term outcome and safety of transanal irrigation for constipation and fecal incontinence. Dis Colon Rectum, 2009.52(2):p.286-92.
31. Mekhael M, Kristensen HØ, Larsen HM, Juul T, Emmanuel A, Krogh K, *et al*. Transanal Irrigation for Neurogenic Bowel Disease, Low Anterior Resection Syndrome, Faecal Incontinence and Chronic Constipation: A Systematic Review. J Clin Med. 2021 Feb13;10(4):753
32. Emmanuel A, Kumar G, Christensen P, Mealing S, Størling ZM, Andersen F, *et al*. Long-Term Cost-Effectiveness of Transanal Irrigation in Patients with Neurogenic Bowel Dysfunction. PLoS One. 2016 Aug 24;11(8):e0159394
33. Hamonet-Torny J, Bordes J, Daviet JC, Dalmay F, Joslin F, Salle JY. Long-term transanal irrigation's continuation at home. Preliminary study. Ann Phys Rehabil Med. 2013 Mar;56(2):134-42
34. Bildstein C, Melchior C, Gourcerol G, Boueyre E, Bridoux V, Vérin E, *et al.* Predictive factors for compliance with transanal irrigation for the treatment of defecation disorders. World J Gastroenterol. 2017 Mar 21;23(11):2029-2036
35. Matzel KE, Stadelmaier U, Hohenfellner M, Gall FP. Electrical stimulation of sacral spinal nerves for treatment of faecal incontinence. Lancet. 1995 Oct 28;346(8983):1124-7.
36. Matzel KE. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence: its role in the treatment algorithm. Colorectal Dis, 2011.13 Suppl2: p.10-4.
37. Leroi AM, *et al*. Efficacy of sacral nerve stimulation for fecal incontinence: results of a multicenter double-blind crossover study. Ann Surg, 2005.242(5): p.662-9.
38. Teichman JM, *et al*. Malone antegrade continence enema for adults with neurogenic bowel disease. The Journal of urology, 1998.160(4): p.1278-81.
39. Bar-Yosef Y, *et al*. Total continence reconstruction using the artificial urinary sphincter and the Malone antegrade continence enema. The Journal of urology, 2011. 185(4): p. 1444-7.

40. Sturkenboom R, van der Wilt AA, van Kuijk SMJ, Ahmad A, Janssen PT, Stassen LPS, *et al*. Long-term outcomes of a Malone antegrade continence enema (MACE) for the treatment of fecal incontinence or constipation in adults. Int J Colorectal Dis. 2018 Oct;33(10):1341-1348

41. Ricard J, Quénéhervé L, Lefevre C, Le Rhun M, Chabrun E, Duchalais-Dassonneville E, *et al.* Anterograde colonic irrigations by percutaneous endoscopic caecostomy in refractory colorectal functional disorders. Int J Colorectal Dis. 2019 Jan;34(1):169-175.

42. Luo C, *et al.* Systematic review on the efficacy and safety of injectable bulking agents for passive faecal incontinence. Colorectal Dis, 2010. 12(4): p. 296-303.

43. Danielson J, Karlbom U, Wester T, Graf W. Injectable bulking treatment of persistent fecal incontinence in adult patients after anorectal malformations. J Pediatr Surg. 2020 Mar;55(3):397-402

44. Hong KD, Kim JS, Ji WB, Um JW. Midterm outcomes of injectable bulking agents for fecal incontinence: a systematic review and meta-analysis. Tech Coloproctol. 2017 Mar;21(3):203-210

45. Harran N, Herold J, Bentley A, Bebington BD. Efficacy of porcine dermal collagen (PermacolTM) injection for passive faecal incontinence in a dedicated Colorectal Unit at the Wits Donald Gordon Medical Centre. S Afr J Surg. 2017 Jun;55(2):10-13.

46. Ratto C, Parello A, Donisi L, Litta F, De Simone V, Spazzafumo L, *et al*. Novel bulking agent for faecal incontinence. Br J Surg. 2011 Nov;98(11):1644-52

47. Trenti L, Biondo S, Noguerales F, Nomdedeu J, Coret A, Scherer R, *et al*. Outcomes of Gatekeeper(TM) prosthesis implantation for the treatment of fecal incontinence: a multicenter observational study..Tech Coloproctol. 2017 Dec;21(12):963-970

48. Brusciano L, Tolone S, Del Genio G, Grossi U, Schiattarella A, Piccolo FP, *et al*. Middle-term Outcomes of Gatekeeper Implantation for Fecal Incontinence. Dis Colon Rectum. 2020 Apr;63(4):514-519

49. Ratto C, Buntzen S, Aigner F, Altomare DF, Heydari A, Donisi L, *et al.* Multicentre observational study of the Gatekeeper for faecal incontinence. Br J Surg. 2016 Feb;103(3):290-9

50. Londono-Schimmer EE, *et al*., Overlapping anal sphincter repair for faecal incontinence due to sphincter trauma: five year follow-up functional results [see comments]. Int J Colorectal Dis, 1994.9(2): p.110-3.

51. Lehur PA, *et al*. Magnetic anal sphincter augmentation for the treatment of fecal incontinence: a preliminary report from a feasibility study. Dis Colon Rectum, 2010. 53(12): p. 1604-10.

52. Balaphas A, Meyer J, Meier RPH, Buchs NC, Roche B, Toso C, *et al.* Cell therapy for anal sphincter incontinence: where do we stand? Cell 2021 Aug13;10(8):2086

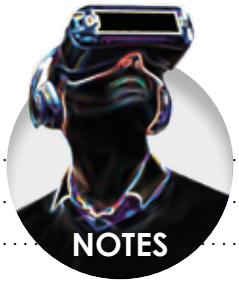
53. Bridoux V, Gourcerol G, Kianifard B *et al*. Botulinum A toxin as a treatment for overactive rectum with associated faecal incontinence. Colorectal Dis 2012; 14: 342–348

54. Gourcerol G, Bénard C, Melchior C, Touchais JY, Ducrotte P, Menard JF, *et al*. Botulinum toxin: an endoscopic approach for treating fecal incontinence. Endoscopy. 2016 May;48(5):484-8

5.

Les cinq points forts

- En France, la prévalence de l'incontinence anale (IA) est de l'ordre de 5 à 10 % tout âge confondu.
- Les explorations ne sont pas systématiques avant de débuter un traitement de première intention.
- Le traitement de l'IA est essentiellement conservateur (mesures hygiéno-diététiques, régulateurs du transit, rééducation ano-périnéale, stimulation électrique du nerf tibial postérieur, lavements rétrogrades).
- La neuromodulation des racines sacrées est un traitement mini-invasif efficace.
- Le recours aux traitements chirurgicaux « invasifs » (sphinctérorraphie, colostomie) est rarement nécessaire.


NOTES

Lésions anales liées aux HPV : des condylomes aux néoplasies intra épithéliales (hors carcinome)

Laurent ABRAMOWITZ

Hôpital Universitaire Bichat. 46 rue Henri Huchard - 75877 PARIS Cedex 18

laurent.abramowitz@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître l'épidémiologie des lésions anales liées aux HPV
- Connaître les différentes lésions anales liées aux HPV
- Connaître les facteurs de risque de dégénérescence des lésions anales liées aux HPV
- Connaître le bilan initial à réaliser devant des lésions anales liées aux HPV
- Connaître le traitement des différentes lésions anales liées aux HPV et les principes de suivi

LIEN D'INTÉRÊTS

MSD Vaccin

MOTS-CLÉS

HPV, dépistage, traitements

ABRÉVIATIONS

HSH = Homme ayant des relations sexuels avec des hommes

Épidémiologie de l'infection à HPV

Le virus HPV (Human PapillomaVirus) ne peut se développer qu'au niveau d'un épiderme. Plus de 130 génotypes ont été identifiés. Certains sont responsables des verrues vulgaires (HPV de génotype 1 ou 2) sur les doigts ou les pieds, d'autres infectent l'anus, les organes génitaux ou la bouche, l'infection anale étant la plus fréquente (tableau 1). Dans une étude avec frottis anal HPV réalisé chez 469 patients ayant bénéficié d'une coloscopie à Besançon, le taux de positivité était de 34 %, avec 18 % d'HPV oncogène (23 % des femmes et 13 % des hommes) (1). Ce sont ces HPV oncogènes qui sont à l'origine du développement des carcinomes épidermoïdes de l'anus. Le génotype 16 est le plus oncogène, responsable de 75 % des carcinomes épidermoïdes de l'anus. Le 18 vient après (5,8 %) puis les 52, 33 et 51 (2).

Nous sommes presque tous infectés par ce virus dès que nous avons des échanges intimes avec un(e) partenaire lors des caresses, d'une pénétration génitale ou anale ou d'une relation oro-génitale. Cette dernière est plus à risque de transmission du fait des microlésions de la muqueuse qu'elle occasionne. Les préservatifs diminuent le risque de transmission mais ne l'annulent pas car les caresses sont également source de contamination. Ce virus est le plus souvent éliminé grâce à nos défenses immunitaires, mais pas toujours. L'immunodépression et l'infection par un génotype oncogène sont des facteurs diminuant cette clearance spontanée. La réinfection est également fréquente, notamment lors d'échanges avec des nouveaux partenaires. Au niveau du col utérin, 2 pics d'incidence ont ainsi été décrits à 25 et 45 ans.

Épidémiologie des lésions anales liées à l'HPV

Le virus HPV (figure 1) est responsable du développement des condylomes, de la dysplasie de bas (DBG) et de haut grade (DHG) et du carcinome épidermoïde de l'anus. Les HPV non oncogènes (6, 11...) sont responsables des condylomes ano-génitaux touchant 100 000 jeunes hommes et femmes par an en France. Les plus infectées sont les personnes séropositives pour le VIH, avec un quart d'entre elles qui en sont porteuses (36 % chez les HSH, 15 % chez les hétérosexuels masculins et 11 % chez les femmes). La moitié de ces lésions sont exclusivement localisées dans le canal anal (figure 2) sans atteinte de la marge (3). Ces condylomes, aussi appelés papillomes ou crêtes de coq (figure 3), ont des aspects très variés et peuvent être associés à des dysplasies (3).

Lorsque l'on recherche cette dysplasie par un frottis anal à l'aveugle, elle est retrouvée chez 1 à 29 % des personnes, selon le grade et les populations étudiées (tableau 2).

Les populations infectées par le VIH sont encore les plus touchées, notamment pour la dysplasie de haut grade, ce qui explique en partie l'augmentation du risque de cancer anal chez eux.

Le tableau 3 résume les niveaux de risque de cancer anal dans les principales populations touchées (5). Jusqu'à

Tableau 1 : Épidémiologie de l'infection HPV au niveau de l'anus, du col utérin et de la sphère ORL, dans différentes populations

	Infection anale	Infection du col utérin	Infection ORL
Femmes : Non VIH Infectées par le VIH	 40 % 79 %	 20 % 50 %	 4 %
Hétérosexuels masculins : - Non VIH - Infectés par le VIH **Homme ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) :** - Non VIH - Infectés par le VIH	 12 % 46 % 50 % 93 %		10 %

Tableau 2 : Taux de dysplasies (bas et haut grade) selon les populations étudiées (4)

	Dysplasie bas grade	Dysplasie haut grade
Femmes (VIH+/VIH-)	12 % / 5 %	9 % / 1 %
Hétéros masculins (VIH+)	16 %	18 %
HSH (VIH+/VIH-)	29 % / 8 %	24 % / 15 %

Tableau 3 : Risques relatifs de cancer anal dans les populations les plus à risque (5)

Populations	RR de cancer anal
Personnes infectées par le VIH : HSH Hétérosexuels masculins Femmes	 85 (17 si < 30 ans et 107 si > 60 ans) 32 22
HSH non VIH	19
Transplantés Lupus érythémateux	13 10
Femmes non VIH avec CIN3/cancer du col Femmes non VIH avec ATCD cancer vulve Femmes non VIH avec ATCD cancer vaginal	2-16 48 10
RCH Crohn	6 [3-11] 3 [2-4]

présent, le dépistage de ces populations repose sur un bon examen proctologique avec anuscopie standard. À l'avenir, d'autres outils tels que les frottis (cytologiques, HPV, méthylation, P16-Ki67…) et l'anuscopie haute résolution (figure 4) trouveront leur place dans des arbres décisionnels adaptés à chaque sous population.

Figure 1 : Virus HPV en gros plan

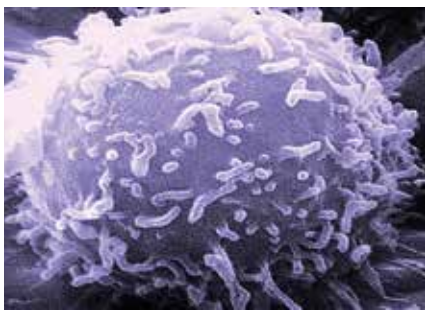


Figure 2 : Condylome dans le canal anal

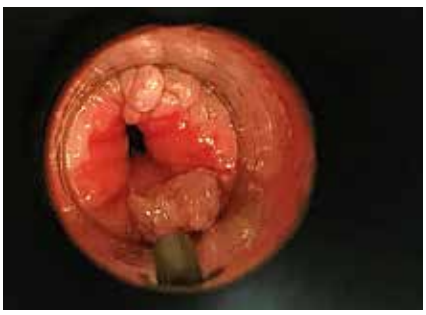


Figure 3 : Condylomes avec aspect en crête de coq

Figure 4 : Anuscope haute résolution

Facteurs de risque de dégénérescence des lésions anales liées à HPV

Alors que l'immense majorité de la population ayant eu des rapports sexuels est infectée par ce virus, seule une rare proportion d'entre elle va développer une dysplasie de bas grade qui régresse le plus souvent, ou de haut grade pouvant évoluer vers le cancer. Les facteurs de dégénérescence sont encore peu étudiés avec des travaux rapportant essentiellement le risque de dysplasie sévère mais pas de cancer. Ainsi, l'étude SPANC en Australie a prospectivement suivi 617 garçons homos- ou bisexuels (dont 220 infectés par le VIH) avec frottis et anuscopie haute résolution systématique sans traiter les lésions diagnostiquées pendant 3 ans. Un seul cancer est survenu durant le suivi (incidence de 0,224 personne/année), 124 patients ont développé une DHG et 153 ont vu leur DHG disparaître. Les facteurs prédictifs de cancer n'ont pu être étudiés compte tenu du trop faible nombre de cas. Les facteurs associés à l'apparition d'une DHG étaient : l'âge < 45 ans (HR 1.52, 1.08-2.16), une séropositivité pour le VIH (HR 1.43, 95 % CI.99-2.06), un antécédent de DBG (p à la limite de la significativité) et la présence du virus HPV16 (HR 3.39, 2.38-4.84). Les facteurs associés à la clairance de la DHG étaient : aussi l'âge < 45 ans (HR 1.52, 1.08-2.16), une dysplasie AIN2 (anciennement appelé dysplasie moyenne) plutôt que AIN3 (HR 1.79,1.29-2.49), une plus petite lésion (HR 1.62, 1.11-2.36) et la disparition du virus HPV16 (HR 1.72, 1.23-2.41). Les auteurs concluaient qu'il ne fallait pas traiter toutes les DHG, mais peut-être plus particulièrement cibler celles avec d'autres cofacteurs tels que la persistance de l'infection HPV16.

Dans la cohorte française de la SNFCP coordonnée par le GREP, qui suit actuellement 974 patients AIN3 (56,5 % d'hommes), 53 cancers ont été rapportés avec un suivi médian de 46 mois (IC95 % [43,1-49,0]). L'incidence cumulée de cancer anal à 3 ans était de 3,6 % [2,5-5,2 ; 95 %] soit 1,16/100 personne/année [95 % ; 0,84-1,47]. Les facteurs associés à la survenue du cancer étaient : l'âge élevé au diagnostic d'AIN3 (HR de 1,64 [1,32-2,03]), un antécédent de lésion HPV génitale chez l'homme (HR de 3,5 [1,43-8,57]), un marquage P16/KI67 positif (HR 3,17 [1,63-6,18]), et un génotype HPV 16 positif dans le suivi (HR 7,84 [2,74-22,42]). D'autres travaux ont mis en avant le risque associé à l'immunodépression (VIH, greffes d'organes, autres…) et au tabac.

Bilan initial devant des lésions liées aux HPV

En cas de lésions anales, le bilan initial consiste à rechercher systématiquement des localisations HPV sur les organes génitaux. Le sexe masculin est facilement examinable durant notre consultation. En cas de lésions, elles peuvent être détruites par le proctologue. En cas de localisation du méat urétral (figure 5), un avis urologique peut être utile. Les femmes doivent être systématiquement adressées à leur gynécologue pour le frottis HPV du col utérin actuellement recommandé et un examen du vagin (6).

Aucun dépistage ORL n'est recommandé car il n'a pas été identifié de lésions pré-cancéreuses qui seraient traitables. Mais on peut adresser les patients à un ORL en cas de symptômes à ce niveau (sensation de corps étranger persistant, angine traînante…).

Au niveau anal, malgré les possibles régressions spontanées de ces lésions, il est recommandé jusqu'à présent, de les détruire lorsqu'elles sont identifiées. Ainsi, en cas de découverte d'une lésion macroscopique à l'occasion d'un examen proctologique (inspection de la marge anale, TR et anuscopie standard systématique) réalisé pour symptôme anal ou lors d'un dépistage systématique dans une population à risque (essentiellement patients infectés par le VIH), celle-ci doit être détruite selon son étendue et sa localisation (*cf.* chapitre traitements ci-dessous). Parfois, des patients sont adressés pour prise en charge d'un résultat de frottis anal cytologique (dysplasie) ou HPV (oncogène) positif avec examen proctologique négatif. L'anuscopie haute résolution (figure 4) est alors utile pour rassurer le patient (en cas d'examen normal) ou pour traiter une lésion visible uniquement sous ce microscope. Mais cet examen est très consommateur de temps, difficilement accessible et demande une longue formation. Il est donc réservé à une sous-population de patients à très haut risque (tableau 3) : antécédent d'AIN3 (dysplasie de haut grade histologique), anus dyschromique difficile à examiner (figure 6). En l'absence d'anuscopie haute résolution, un bon examen proctologique permet d'éliminer les lésions les plus pertinentes cliniquement.

Par ailleurs, comme toute infection sexuellement transmissible, elle nécessite de rechercher les autres IST : HIV, HBV (on y associe souvent le HCV) et TPHA-VDRL.

Enfin, il n'est pas nécessaire de réaliser une endoscopie digestive haute ou basse.

Figure 5 : Condylomes du méat urétral

Figure 6 : Anus dyschromique

Traitements et suivi des lésions anales liés à l'HPV

L'excision au ciseau est possible (lors d'une biopsie exérèse par exemple) mais le traitement le plus efficace est la destruction au bistouri électrique des lésions visibles (7). Lorsqu'elles sont peu nombreuses, ce traitement peut être réalisé sous anesthésie locale (par injection de xylocaïne) durant la consultation. Selon l'expérience de l'opérateur et la tolérance du patient, une douzaine de lésions de la marge et 7 à 8 petites du canal selon certains peuvent être ainsi détruites rapidement sans anesthésie générale ni hospitalisation. Au-delà, le premier traitement est le plus souvent réalisé sous anesthésie générale en ambulatoire. L'utilisation du bistouri électrique expose à un risque exceptionnel mais grave d'explosion (« coup de grisou rectal »). Il peut être remplacé par les infrarouges (habituellement utilisés pour les hémorroïdes) qui sont faciles à utiliser durant la consultation de proctologie (8). À noter l'utilisation par les dermatologues de l'azote pour détruire les lésions anales purement extracanalaires.

Une alternative à cette destruction mécanique/physique est l'utilisation de pommades antivirales, la plus courante étant l'imiquimod. Le principal intérêt est son action sur toute la surface de la marge et du canal anal (l'AMM n'existe que pour la marge mais de nombreuses études ont montré son efficacité dans le canal (9). On la prescrit en pratique

Figure 7 : Nappe condylomateuse dysplasique de la marge anale

en cas de petites lésions planes ou de nappes étendues (figure 7) dont la destruction mécanique serait potentiellement très douloureuse. La tolérance est médiocre dans 40 % des cas, avec sensation de brûlures, voire des érosions qui peuvent apparaître après quelques jours, imposant l'arrêt du traitement. Son application avec léger massage doit donc être prescrite tous les 2 à 3 jours. On peut recommander d'appliquer une crème cicatrisante les jours sans imiquimod pour améliorer l'observance. Les études ayant rapporté les meilleurs taux de guérison à 60 % préconisaient une prescription de 3 à 4 mois. Le 5-fluorouracile également en pommade est une alternative en cas d'échec, mais qui a été moins évaluée.

La fréquence de la surveillance n'a pas été validée dans des études randomisées qui semblent difficiles à mettre en œuvre. Dans notre centre, après une destruction de lésions au bistouri électrique ou avec les infrarouges, nous revoyons les patients tous les 3 mois pour traiter les récidives (ou persistance). En l'absence de lésion détectée durant l'examen proctologique avec anuscopie standard, nous revoyons le patient 6 mois puis 12 mois après. Le suivi ultérieur dépend du type de lésion et des facteurs de risque du patient. En cas de lésions de haut grade et/ou de multipartenaires, le patient sera revu tous les ans, sinon on pourra espacer la surveillance à tous les 2 à 3 ans. Chez les patients à haut risque de récidive de DHG ayant un anus parfois difficile à examiner, l'anuscopie haute résolution permet de diagnostiquer et traiter les lésions dans le même temps.

Enfin, pour éviter ces traitements itératifs et ces consultations à répétition, la meilleure prévention réside dans l'extension de la couverture vaccinale avec le vaccin Gardasil 9 qui est maintenant recommandé chez tous les jeunes garçons et les filles. Le dernier plan de lutte européen contre le cancer a comme mesure phare l'objectif d'éliminer les cancers HPV induits en obtenant 90 % de couverture vaccinale chez les filles et en augmentant « significativement » la vaccination des garçons. L'objectif de l'OMS qui va dans le même sens rappelle qu'il faudra y associer une optimisation du dépistage.

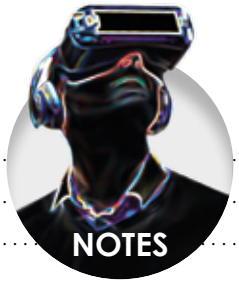
Références

1. Vuitton L, Jacquin E, Parmentier AL, Crochet E, Fein F, Dupont-Gossart AC, *et al*. High Prevalence of Anal Canal High-Risk Human Papillomavirus Infection in Patients With Crohn's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 Nov;16(11):1768-177.
2. Abramowitz L, Jacquard AC, Jaroud F, Haesebaert J, Siproudhis L, Pradat P, *et al*. Int J Cancer 2010 (129) 433-439.
3. Abramowitz L, Benabderrahmane D, Walker F, Yazdapanah Y, Yéni P, Rioux C, *et al*. Determinants of macroscopic anal cancer and pre-cancerous lesions in 1206 HIV-infected screened patients. Colorectal Dis. 2016 Feb 20. Colorectal Dis. 2016 Oct;18(10):997-1004.
4. Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, *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.
5. Clifford GM, Georges D, Shiels MS, Engels EA, Albuquerque A, Poynten IA, *et al.* A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. Int J Cancer. 2021 Jan 1;148(1):38-47.
6. Heard I, Etienney I, Potard V, Poizot-Martin I, Moore C, Lesage AC, *et al*. High Prevalence of Anal Human Papillomavirus–Associated Cancer Precursors in a Contemporary Cohort of Asymptomatic HIV-Infected Women. Clin Infect Dis. 2015 May 15;60(10):1559-68.
7. Olivier Richel, Henry J C de Vries, Carel J M van Noesel, Marcel G W Dijkgraaf, Jan M Prins. Comparison of imiquimod, topical fl uorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: an open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2013 Apr;14(4):346-53.
8. Goldstone S, Lensing S, Stier E, Darragh T, Lee J, van Zante A, *et al.* A randomized clinical trial of infrared coagulation ablation versus active monitoring of intra-analhigh-grade dysplasia in HIV-infected adults: An AIDS Malignancy Consortium trial. Clin Infect Dis. 2018 Jul 27. doi: 10.1093.
9. Paul A. Foxa, Mayura Nathanb, Nicholas, Francisc, Naveena Singhd, Justin Weirc, Glen Dixonc, Simon E. Bartona *et al*. A double-blind, randomized controlled trial of the use of imiquimod cream for the treatment of anal canal high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive MSM on HAART, with long-term follow-up data including the use of open-label imiquimod AIDS 2010, 24:2331–2335.

5

Les cinq points forts

- La majorité de la population est infectée par le virus HPV, la localisation anale étant la plus fréquente.
- Le virus HPV est responsable du développement des condylomes, des dysplasies et des cancers anaux. Le virus HPV 16 est le plus oncogène.
- La population VIH est la plus touchée, mais les femmes avec antécédents de lésions HPV génitales sont également à haut risque.
- Cette infection sexuellement transmissible (IST) anale impose la réalisation d'un examen proctologique avec anuscopie, la recherche des autres IST (sérologies VIH, syphilis, VHB) et un bilan génital.
- Le traitement repose sur la destruction des lésions visibles avec le bistouri électrique, l'azote liquide, les infra-rouges ou la pommade imiquimod.


NOTES

Neuropathie pudendale et syndromes apparentés. Connaître pour soulager

François PIGOT

Hôpital Bagatelle - Service proctologie - 33400 TALENCE

pigotfrancois60@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les facteurs étiologiques de la neuropathie pudendale
- Savoir diagnostiquer une neuropathie pudendale
- Connaître les diagnostics différentiels
- Connaître la place des examens complémentaires
- Connaître les principes du traitement

LIEN D'INTÉRÊTS

Aucun

MOTS-CLÉS

Neuropathie pudendale, douleur périnéale, infiltration

Introduction

La « névralgie pudendale par syndrome canalaire » ou « par compression » est une entité définie cliniquement par des critères stricts, incluant la réponse à un bloc anesthésique. En pratique, ce tableau clinique correspond à un syndrome douloureux de névralgie pudendale, plus qu'à une pathologie avec un mécanisme étiologique identifié (1). En effet, le tableau clinique est rarement pur, les arguments pour une compression ne sont pas toujours retrouvés et la réponse à l'infiltration n'est pas spécifique. De plus, les résultats de la chirurgie de décompression sont modestes. Les étiologies possibles de ce syndrome sont, bien sûr, la névralgie pudendale par compression, mais aussi des névralgies pudendales de cause inconnue, des pathologies mixtes myo-fasciales avec névralgies de voisinage. Il est souvent intriqué avec un syndrome douloureux pelvi-périnéal, un terrain de douleur chronique, une fibromyalgie...

On distinguera de la névralgie, la neuropathie pudendale d'étirement qui est secondaire aux accouchements et aux efforts de poussée répétés, et semble être une pathologie distincte. C'est une pathologie avec involution neuro-musculaire, responsable de troubles de la statique pelvi-périnéale et de la continence, elle est rarement associée à des douleurs, et de plus l'électromyographie est anormale.

Le diagnostic du syndrome de névralgie pudendale repose sur un faisceau d'éléments sémiologiques et un test paraclinique non spécifique. C'est donc avant tout un diagnostic d'élimination. Il faut en premier lieu éliminer les douleurs non neuropathiques, puis les autres pathologies neurologiques que les névralgies, enfin les névralgies de voisinage. La clinique et les infiltrations tests sont au premier plan de la démarche diagnostique.

Le retentissement peut être sévère et doit être pris en compte pour adapter la prise en charge. Les traitements sont variés, non codifiés et encore globalement décevants.

Le nerf pudendal

Le nerf pudendal (anciennement nerf honteux) est formé de fibres issues des 2, 3 et 4es racines sacrées. Il sort du bassin par la grande échancrure sciatique pour rentrer dans la fosse ischio-rectale par la petite échancrure sciatique, puis cheminer dans le canal d'Alcock qui est un dédoublement de l'aponévrose recouvrant la face interne du muscle obturateur interne. Une compression, un étirement ou une irritation pourraient survenir à trois niveaux : dans le canal sous le muscle piriforme, dans la pince ligamentaire postérieure constituée par le ligament sacro-épineux et le ligament sacro-tubéral et enfin, dans le canal d'Alcock. Sa proximité avec les muscles piriforme, obturateur interne et les ligaments s'insérant sur la tubérosité ischiatique l'expose à souffrir aussi en cas de pathologie myo-fasciale de voisinage.

Il s'agit d'un nerf mixte. Son contingent sensitif innerve la région anale, la région vulvovaginale incluant le clitoris et le pénis. La peau du scrotum est concernée mais pas les testicules. Il innerve en partie le sphincter anal

externe et les muscles ischio et bulbo-caverneux. Il participe également à la motricité anale et intervient dans l'érection et l'éjaculation.

Tableau clinique

L'incidence de la névralgie pudendale est d'environ 1/100 000, probablement sous-évaluée et difficile à définir en l'absence de critères diagnostiques précis. Elle touche aussi bien l'homme que la femme, avec une discrète prédominance féminine (60 %), à un âge de 50-70 ans. Sa physiopathologie est mal connue, la forme pure serait due à une compression du nerf pudendal sur son trajet.

Le facteur déclenchant classique qu'est le cyclisme n'explique qu'une minorité des névralgies pudendales. En général, on ne retrouve pas de facteur déclenchant, même si 1/3 rattachent le début à un évènement ponctuel (chirurgie, endoscopie…). À ce sujet, il est difficile d'imaginer une atteinte du nerf pudendal lors d'un geste chirurgical comme une hémorroïdectomie. De plus, le « bloc pudendal » réalisé au cours de la chirurgie proctologique est en fait une anesthésie de diffusion des branches distales du nerf pudendal, les plus internes, à destinée anale, n'est donc pas un bloc tronculaire et n'a jamais été rattaché à un syndrome névralgique secondaire. Un des rares gestes chirurgicaux pouvant léser directement le tronc du nerf pudendal est la fixation haute du fond vaginal au cours de l'intervention de Richter.

Il s'agit d'un tableau douloureux de type neuropathique, associant une brûlure, parfois une gêne ou un engourdissement périnéal, une sensation de corps étranger profond ou une pesanteur interne. Il peut exister une intolérance cutanée au contact (sous-vêtements).

La topographie de la douleur est très importante à définir car elle doit correspondre au territoire du nerf pudendal (région anale et vulvovaginale incluant le clitoris et le pénis, la peau du scrotum mais pas les testicules). La prédominance unilatérale est évocatrice. La douleur peut déborder un peu, mais elle doit exister dans le territoire principal. Une douleur fessière pure serait plutôt due à un conflit myo-fascial au niveau des muscles obturateur interne ou piriforme. Elle peut être associée à une névralgie de voisinage causant une douleur fessière, de sciatique tronquée, voire de la face interne de la cuisse.

Le rythme de la douleur est essentiel à préciser. La douleur peut être d'emblée permanente, mais elle est le plus souvent d'installation progressive, intermittente au début, variable selon les jours. Elle s'aggrave au cours de la journée, elle cède la nuit et il n'existe pas de manifestations paroxystiques.

Caractère essentiel, elle est aggravée et/ ou déclenchée par la position assise. Typiquement dans des sièges mous qui, par pression sur les tissus mous du périnée, compriment le nerf pudendal. La station sur le siège des toilettes, fesses dans le vide, n'est pas douloureuse. Elle peut être déclenchée par la miction, un rapport sexuel, la défécation (avec un intervalle libre), mais pas de façon exclusive. Elle peut être associée à des signes fonctionnels urinaires.

L'examen clinique est strictement normal, à part une inconstante douleur à la pression de la face interne de la tubérosité ischiatique au toucher rectal. Des points douloureux musculaires (fessiers) en cas de conflit myo-fascial peuvent être associés. L'inspection, la palpation externe, les touchers ano-rectal et vaginal avec examen des parois osseuses, musculaires et des espaces cellulo-graisseux, ainsi que la rectoscopie sont normaux. L'examen neurologique est normal, aussi bien périnéal, que des membres inférieurs. Il n'existe pas de déficit sensitif, ni moteur. La fonction motrice du nerf pudendal vis-à-vis de l'érection est seulement partielle, ce qui explique la rareté des troubles de l'érection. De la même façon l'incontinence anale est classiquement absente. L'absence de déficit sensitif ou moteur peut être expliquée par l'absence d'atteinte du contingent moteur dans la compression qui est partielle ou la compensation du déficit moteur et sensitif par les autres nerfs de voisinage. Un déficit sensitif ou moteur évoque une lésion des racines sacrées ou de la queue de cheval. Toutefois certains auteurs rapportent des séries avec troubles de la continence anale soulagés par la décompression du nerf pudendal (2).

Le bloc pudendal anesthésique est un test diagnostique essentiel pour affirmer l'implication du nerf pudendal. Techniquement, l'infiltration doit être effectuée dans le canal d'Alcock et aussi au niveau de l'épine ischiatique, du côté douloureux, voire pour certains de façon bilatérale. Elle consiste en une injection dans chaque site (ligament sacro-spinal, canal d'Alcock) de 4 ml de lidocaïne à 1 %. Le guidage (notamment scannographique) ne serait pas essentiel du fait de l'importante diffusion du produit injecté. La réponse doit être immédiate, avec une diminution d'au moins 50 % du niveau de la douleur. Pour sensibiliser le test, il faut reproduire la compression en faisant assoir le patient immédiatement après l'infiltration. L'amélioration ne dure en général que le temps d'action de l'anesthésique infiltré. Toutefois, dans une étude randomisée (3) et une série rétrospective (4) on note une amélioration persistant à 3 mois chez 50 % des patients infiltrés, puis chez 25 % à 6 mois. La prolongation de l'effet antalgique par l'association à un corticoïde n'a pas été démontrée par une étude contrôlée (5).

Mais ce test d'infiltration n'est pas spécifique d'une atteinte par compression, bien qu'il soit un facteur pronostique positif de la chirurgie de décompression. En effet, il soulage toutes les douleurs du territoire pudendal, quelle qu'en soit la cause (elles devront donc être éliminées par l'examen clinique, voire l'exploration IRM). De plus, le bloc diffuse aux nerfs de voisinage (clunéal notamment), ainsi qu'aux muscles qui peuvent être responsables d'un syndrome myo-fascial (isolé ou associé à une irritation secondaire des nerfs de voisinage).

L'exploration électromyographique périnéale n'est plus retenue comme critère diagnostique car, cet examen n'explorant que les fibres motrices, elle s'est révélée peu sensible. De plus elle est douloureuse et mal tolérée.

Au total le diagnostic de névralgie pudendale par compression est difficile à poser de façon formelle, c'est un diagnostic d'exclusion et souvent on se contentera du diagnostic de syndrome de névralgie pudendale. La suite de la prise en charge associera tests thérapeutiques et diagnostiques pour affiner la ou les cibles thérapeutiques potentielles (neurologiques, musculaires, générales, etc.).

Critères diagnostiques de Nantes

Un comité d'experts a défini un ensemble de critères diagnostiques (critères de Nantes) (6) qui permettent le diagnostic de névralgie pudendale avec une sélection en entonnoir se terminant par l'infiltration test. Ces critères sont censés être spécifiques de l'étiologie compressive. En pratique, ils permettent d'affirmer l'existence d'un syndrome de névralgie pudendale, sans orienter sur une étiologie (1).

Les cinq caractéristiques de la douleur suivantes sont indispensables :

1 - topographie pudendale,

2 - positionnelle, déclenchée et/ou aggravée par la position assise,

3 - diurne, soulagée la nuit, ne réveillant pas,

4 - sans déficit sensitif ni moteur,

5 - elle doit répondre à l'infiltration anesthésique, au moins le temps de la durée d'action du produit injecté.

Sont aussi définis des critères d'exclusion : douleur purement coccygienne, purement fessière ou purement hypogastrique, exclusivement paroxystique, exclusivement prurigineuse, présence d'anomalies organiques pouvant expliquer les symptômes.

Sont admis des signes associés, inconstants : diffusion à un territoire anatomique voisin (fesses, sciatique tronquée, face interne cuisse, région pubienne ou sus pubienne), des signes urinaires (pollakiurie, inconfort vésical), des troubles de l'érection, de l'éjaculation, une augmentation de la douleur après les rapports sexuels, des troubles de la continence anale.

Les diagnostics différentiels

Ils seront éliminés successivement par l'interrogatoire, l'examen clinique, puis par les explorations IRM très facilement proposées :

1 - les pathologies proctologiques classiques, comme les atteintes dermatologiques, une fissure anale, la maladie hémorroïdaire, une tumeur ou une suppuration. Les autres douleurs comme la coccygodynie (douleur à la pression de la pointe du coccyx), la proctalgie fugace (douleur paroxystique, de ryhtme capricieux, volontiers nocturne) sont assez faciles à distinguer par leur sémiologie ;

2 - les pathologies de voisinage non neurologiques, comme les syndromes myo-fasciaux sont plus difficiles à éliminer car ils peuvent être associés à une névralgie pudendale (inflammation des muscles obturateur interne, et piriforme notamment) et donner des symptômes quasi identiques. Les infiltrations plus ou moins guidées par l'échographie pourront orienter le diagnostic (7) et faire proposer des traitements spécifiques ;

3 - les pathologies neurologiques non névralgiques. Il faut éliminer une pathologie neurologique au niveau des racines sacrées ou de la queue de cheval, évoquée devant des signes sensitifs déficitaires (insensibilité au passage des selles, lors de la miction), un engourdissement péri-anal, une incontinence, des troubles de l'érection. L'attention est attirée à l'examen en cas de déficit de la motricité anale, du reflexe anal à la toux, à l'étirement, une hypoesthésie, surtout si elle est bilatérale. Doit aussi être éliminée une atteinte centrale, principalement une sclérose en plaque au cours de laquelle les manifestations douloureuses sont fréquentes, parfois inaugurales. Attireront également l'attention des signes vésico-sphinctériens (irritatifs et obstructifs le plus fréquemment), un déficit sensitif, une zone hyperesthésique très nette. L'indication de l'IRM pelvienne, médullaire, voire cérébrale doit être assez large.

Les névralgies « cousines »

Savoir reconnaître une atteinte neuropathique de voisinage peut faire proposer des solutions thérapeutiques spécifiques, potentiellement efficaces. Les infiltrations tests semblent très utiles, bien qu'elles ne soient pas encore bien codifiées. Leur guidage par échographie est une piste prometteuse (8).

Atteinte des nerfs thoraco-lombaires, responsables du « *border nerve syndrome* »

Les nerfs ilio-inguinal, ilio-hypogastrique et génito-fémoral issus de la dernière racine thoracique et des deux premières racines lombaires cheminent à travers le psoas, dans les fascias du psoas et des muscles de la paroi abdominale, puis émettent des branches qui passent dans le canal inguinal. Ils sont purement sensitifs (sauf l'ilio-hypogastrique qui participe à l'abduction de la cuisse). Une atteinte de l'un de ces nerfs provoque une douleur de type neuropathique avec une hypo/hyperesthésie ou des paresthésies au niveau du pubis, de la partie supéro interne de la cuisse, de la face latérale du scrotum, de la grande lèvre, plus ou moins des douleurs hypogastriques pour l'ilio-inguinal. La palpation de la région sensible, notamment avec le rouler-pincer des tissus sous cutanés déclenche paresthésies et hyperesthésie. Ces nerfs peuvent être lésés au cours de la chirurgie de la hernie inguinale, après incision de Mc Burney, ou de Pfannenstiel, mais aussi par un traumatisme dans leur cheminement dans les fascias musculaires. La douleur est aggravée par la marche, l'hyperextension de la hanche, la manœuvre de Valsalva; elle est soulagée par le décubitus, la flexion de hanche. À l'examen, la percussion du nerf au niveau de sa portion irritée, en amont du territoire atteint, déclenche des fourmillements ou une douleur (signe de Tinel). Un bon test diagnostique est l'infiltration du nerf, soit au niveau d'un point gâchette, soit de façon empirique en éventail à 3 cm de l'épine iliaque antéro-supérieure. Il est en pratique difficile d'identifier lequel des trois nerfs est lésé, mais cette distinction n'a pas d'intérêt dans la prise en charge par infiltration. Dans certains cas, le diagnostic et le traitement peuvent inclure un bloc paravertébral (T12-L1-L2).

Il faut savoir penser à un syndrome de Maigne, irritation des racines postérieures donnant naissance à ces nerfs, provoquée par un syndrome de la jonction-dorso-lombaire (conflit des articulaires postérieures) (9). Dans ce cas, les douleurs ont une topographie plus vague, pouvant démarrer au niveau de la crête iliaque dans sa portion postérieure, voire à la face externe de la hanche. Les douleurs rachidiennes spontanées sont inconstantes et peuvent être rapportées

au niveau lombaire. L'examen en décubitus ventral, cuisses fléchies sur le bassin (décubitus ventral en bout de table, cuisses pendant dans le vide) permet de rechercher une douleur latéralisée à la pression des articulaires postérieures, à la pression latérale des épineuses, une hyperesthésie au palper-rouler de la peau et du tissu sous cutané bordant les reliefs des épineuses thoraco-lombaires et le long de la crête iliaque. Peuvent être associés des symptômes fonctionnels d'origine sympathique (ballonnement, constipation, pollakiurie). Il n'y a pas d'élément radiologique ni IRM permettant d'affirmer le diagnostic. Le traitement repose sur la kinésithérapie, l'ostéopathie, voire l'infiltration des articulaires postérieures qui peut faire disparaître les douleurs projetées.

Atteinte des branches hautes du nerf cutané postérieur de la cuisse

Le nerf cutané postérieur de la cuisse est composé de fibres issues des 1re, 2e et 3e racines sacrées. Il donne à sa partie haute des ramifications qui nous intéressent : le nerf clunéal inférieur et les branches périnéales. Leur atteinte est possible contre le bord inférieur du muscle piriforme et la branche clunéale inférieure peut être écrasée en position assise au niveau de son passage sous l'ischion et au contact de l'insertion des ischio-jambiers.

La douleur intéresse la fesse, la face postérieure de la cuisse, la région latéro-anale du périnée (plus à l'extérieur que le nerf pudendal), la grande lèvre, la face latérale du scrotum. Elle peut être augmentée par la station assise sur des sièges durs. À l'examen on retrouve une douleur à la pression de la pointe ou de la face interne de l'ischion et un point gâchette à la partie médiane de la fesse, 4 cm au-dessus de la ligne coccyx-grand trochanter. On la confond facilement avec une névralgie pudendale, d'autant plus que l'infiltration visant le nerf pudendal au niveau ischiatique peut diffuser au niveau du nerf clunéal et des branches périnéales.

Le traitement et le test diagnostique sont l'infiltration à la face interne de l'ischion ou sous le rebord inférieur du piriforme, ou plus haut au niveau du nerf cutané postérieur. Peuvent aider la kinésithérapie et l'ostéopathie ciblant le piriforme. La libération chirurgicale et la radio-fréquence sont parfois proposées.

Traitement de la névralgie pudendale

Traitements non interventionnels

Non médicamenteux

Seront très facilement proposées : la kinésithérapie et l'ostéopathie avec postures permettant le relâchement du nerf pudendal, la neurostimulation transcutanée à but antalgique et des techniques alternatives comme l'hypnose, l'acupuncture...

Médicamenteux

Contrairement au traitement des douleurs nociceptives, le traitement des douleurs neuropathiques n'est pas gradué selon l'intensité de la douleur. La première ligne reposera sur des antiépileptiques ou des antidépresseurs (tricycliques ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline). Les antiépileptiques (gabapentine, Neurontin®) ont un niveau élevé de recommandation. Ils seront prescrits progressivement pour atteindre la dose quotidienne de 1 200 à 3 600 mg. La dose optimale est en général de 1 800 mg/j en 3 à 4 prises par jour. Les antidépresseurs (tricycliques ou inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) ont un niveau de recommandation élevé. Les tricycliques sont recommandés à des doses faibles (amitryptiline, Laroxyl® : 10-50 mg/j), initiés progressivement, par paliers de 5 à 7 jours, donnés le soir car sédatifs. La duloxétine (Cymbalta®) a un niveau de preuve plus élevé que la venlafaxine (Effexor®). Les opioïdes (morphine, oxycontin) et le tramadol en monothérapie ont un niveau de recommandation faible. Le clonazepam (Rivotril®) ne fait pas partie des traitements recommandés.

En seconde ligne, les associations sont possibles, mais sans niveau de recommandation élevé : antidépresseurs et antiépileptiques, antidépresseurs et tramadol/morphine, antiépileptiques et tramadol/morphine (10,11).

Traitements interventionnels

L'infiltration est essentiellement utilisée à but diagnostique. À moyen terme (6 mois), elle n'améliore que 25 % des malades dans une série associant anesthésiques et corticoïdes (4).

La décompression chirurgicale peut être effectuée par voie transfessière, transischio-rectale (par voie vaginale chez la femme), transpérinéale ou abdominale en cœlioscopie. Elle est plus efficace que le traitement médical chez les patients ayant eu un test d'infiltration positif avec une amélioration de la douleur à un an de 71 % *vs.* 13 % (3). Selon les écoles, elle est proposée en première ligne en cas d'infiltration positive ou seulement après échec du traitement non interventionnel.

La destruction par radiofréquence des fibres sensitives du nerf pudendal serait une alternative à la chirurgie, mais elle est susceptible de devoir être répétée du fait de la régénération des fibres et elle peut induire de nouveaux symptômes éventuellement douloureux.

Globalement la qualité méthodologique des travaux supportant ces traitements est assez modeste et des séries négatives ont été rapportées. De plus, pour certains, le bénéfice amené par les traitements non interventionnels serait supérieur à celui de la chirurgie (12). Un rapport publié par un organisme délivrant les services Medicaid aux États-Unis mentionne que l'infiltration, la décompression chirurgicale et la radiofréquence doivent encore être considérées comme expérimentales et en cours d'évaluation dans le traitement de la névralgie pudendale (13).

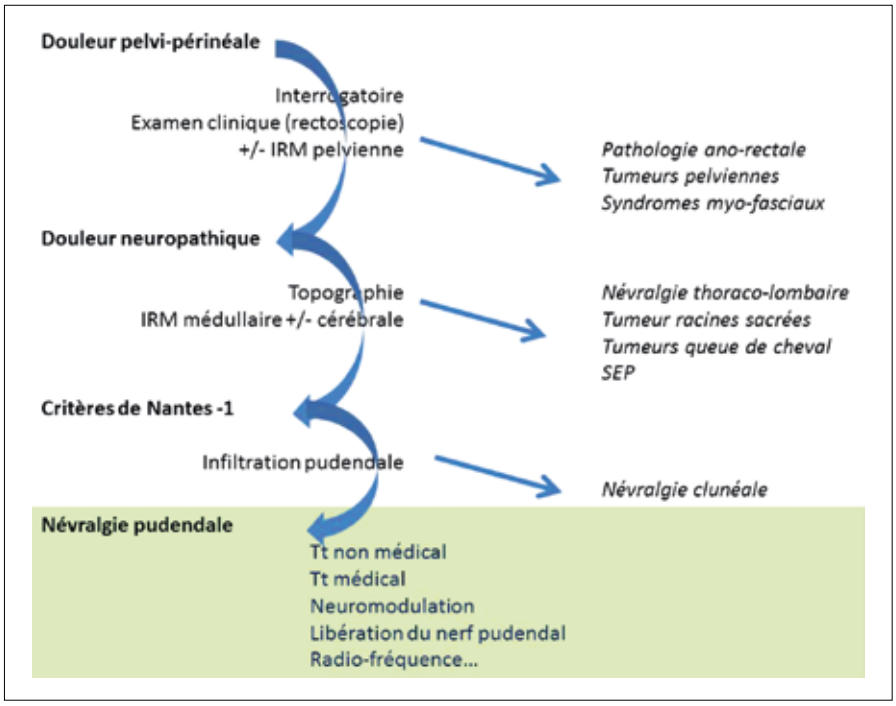
Conclusion

La névralgie pudendale est un syndrome douloureux de diagnostic clinique, faisant partie des douleurs pelviennes chroniques. La démarche diagnostique consiste successivement à éliminer une douleur non neuropathique et les autres névralgies (valeur des infiltrations diagnostiques). Admettre l'intrication fréquente de mécanismes divers : névralgie, conflit myo-fascial, terrain douloureux chronique... Il ne faut pas limiter ce syndrome aux seules névralgies par compressions, qui ne sont pas majoritaires.

Même si identifier ce syndrome ne donne pas de mécanisme physiopathologique clair, ni de traitement très efficace, poser un nom pourrait permettre un dialogue plus facile avec ces malades à la qualité de vie altérée. Envisager tous les méca-

nismes possibles de la douleur peut orienter vers des traitements potentiels. Un cheminement diagnostique et thérapeutique est proposé (figure). Les résultats incertains et l'indication encore expérimentale des gestes invasifs impliquent une prise en charge d'équipe, idéalement en réunion de concertation multidisciplinaire impliquant spécialistes de la douleur, gynécologues, proctologues, psychologues...

Figure : proposition de cheminement diagnostique et thérapeutique dans le syndrome de névralgie pudendale



Références

1. Stav K, Dwyer PL, Roberts L. Pudendal neuralgia. Fact or fiction? Obstet Gynecol Surv 2009;64:190-9.
2. Beco J, Climov D, Bex M. Pudendal nerve decompression in perineology: a case series. BMC Surg 2004;30;4:15
3. Robert R, Labat JJ, Bensignor M, *et al*. Decompression and transposition of the pudendal nerve in pudendal neuralgia: a randomized controlled trial and long-term evaluation. Eur Urol 2005;47:403-8.
4. Kastler A, Puget J, Tiberghien F, Pellat JM, Krainik A, Kastler B. Dual Site Pudendal Nerve Infiltration: More than Just a Diagnostic Test? Pain Physician 2018;21:83-90.
5. Labat JJ, Riant T, Lassaux A, *et al*. Adding corticosteroids to the pudendal nerve block for pudendal neuralgia: a randomised, double-blind, controlled trial. BJOG 2017;124:251-60.
6. Labat JJ, Riant T, Robert R, Amarenco G, Lefaucheur JP, Rigaud J. Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria). Neurourology and Urodynamics 2008;27:306–10.
7. Peng PW, Tumber PS. Ultrasound-guided interventional procedures for patients with chronic pelvic pain - a description of techniques and review of literature. Pain Physician 2008;11:215-24.
8. Matičič UB, Šumak R, Omejec G, Salapura V, Snoj Ž. Ultrasound-guided injections in pelvic entrapment neuropathies. J Ultrason 2021;21:e139-e146. Peng PW, Tumber PS. Ultrasound-guided interventional procedures for patients with chronic pelvic pain - a description of techniques and review of literature. Pain Physician 2008;11:215-24.
9. Maigne R. Le syndrome de la jonction dorso-lombaire. Douleur lombaire basse, douleur pseudo-viscérale, pseudo douleur de hanche et pseudo douleur pubienne. Sem Hop 1981; 57: 545-54.
10. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, *et al*. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015;14:162-73.
11. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, *et al*. Traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de la douleur neuropathique : une synthèse des recommandations françaises. Douleur Analg 2020;33:101-12.
12. Benson JT, Griffis K. Pudendal neuralgia, a severe pain syndrome. Am J Obstet Gynecol 2005;192:1663-8.
13. http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0805.html

5

Les cinq points forts

- La névralgie pudendale est un tableau clinique défini par les critères de Nantes : douleurs de topographie pudendale, déclenchées et/ ou aggravées par la position assise, diurnes, soulagées la nuit, sans déficit sensitif ni moteur et répondant à l'infiltration anesthésique (bloc pudendal à la lidocaïne à 1 %).
- Les explorations électro-physiologiques périnéales ne sont pas nécessaires au diagnostic.
- Sa physiopathologie est mal connue, en dehors de la forme classique secondaire à une compression du nerf pudendal sur son trajet.
- Le retentissement sur la qualité de vie est souvent sévère, comme pour la majorité des douleurs neuropathiques.
- Le traitement est empirique et non standardisé. Toutes les options thérapeutiques (non médicamenteuses, médicamenteuses et interventionnelles) doivent être envisagées, aucune n'étant cependant validée.

PANCRÉATOLOGIE

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS

(Réponses consultables sur le site de la FMC-HGE)

➔ Pancréatite chronique : définition, causes, histoire naturelle et complications

Philippe GRANDVAL (Marseille)

Question 1

1 seule réponse fausse

Concernant la pancréatite chronique, quelle est la réponse fausse ?

- ❍ A. L'intoxication alcoolique chronique représente aujourd'hui 60 % des causes
- ❍ B. Le tabac augmente le risque de développer une pancréatite chronique
- ❍ C. L'alcool augmente la sensibilité pancréatique aux autres causes génétiques et environnementales
- ❍ D. Les formes génétiques se caractérisent par un début précoce dans l'enfance, avec un âge médian de 10 ans
- ❍ E. La classification TIGAR-O reprend l'ensemble des causes de la pancréatite chronique

Question 2

1 seule réponse fausse

Quelles est l'affirmation fausse concernant l'échoendoscopie dans la pancréatite chronique ?

- ❍ A. Sa performance diagnostique est supérieure à celle de l'IRM pour les pancréatites chroniques débutantes
- ❍ B. Elle est moins performante dans la pancréatite chronique évoluée
- ❍ C. Les anomalies échoendoscopiques sont décrites dans la classification de Rosemont
- ❍ D. La ponction permet d'obtenir une preuve histologique et une orientation diagnostique dans la majorité des cas
- ❍ E. La ponction peut se compliquer de pancréatite aiguë

Question 3

1 seule réponse fausse

Quelles est l'affirmation fausse concernant les complications de la pancréatite chronique ?

- ❍ A. Le risque cumulé de diabète dépasse 80 %
- ❍ B. L'ostéoporose a une prévalence de 5 %
- ❍ C. La stéatorrhée apparait quand plus de 30 % du parenchyme fonctionnel est détruit
- ❍ D. Le risque de cancer pancréatique est majeur dans la pancréatite chronique héréditaire
- ❍ E. Le cancer pancréatique peut être précédé dans les deux ans d'une pancréatite chronique obstructive

➔ Pancréatite chronique et cancer : dépistage et diagnostic précoce

Louis BUSCAIL (Toulouse)

Question 1

1 seule réponse exacte

À propos de l'épidémiologie du cancer développé sur pancréatite chronique

- ❍ A. Le risque cumulé de cancer développé sur pancréatite chronique alcoolique est de 10 % après 20 ans d'évolution
- ❍ B. Le risque cumulé de cancer développé sur pancréatite héréditaire est de 10 % après 20 ans d'évolution
- ❍ C. Le risque cumulé de cancer développé sur pancréatite héréditaire est de 10 % à l'âge de 50 ans
- ❍ D. Le cancer développé sur pancréatite chronique correspond à 15 % de l'ensemble des adénocarcinomes pancréatiques
- ❍ E. Il n'y a pas de risque de cancer en cas de pancréatite chronique due à une mutation des gènes de susceptibilité comme *SPINK1* et *CFTR*.

Question 2

1 seule réponse fausse

Les signes d'alerte évocateurs de cancer développé sur pancréatite chronique calcifiante sont :

- ❍ A. Amaigrissement
- ❍ B. Ictère
- ❍ C. Pancréatites aiguës récidivantes
- ❍ D. Reprise des douleurs après une période sans symptômes dans un contexte de sevrage de l'alcool
- ❍ E. Durée d'évolution de la maladie inférieure à 10 ans

Question 3

1 seule réponse exacte

Parmi les examens paracliniques suivants lequel n'est pas utile pour faire le diagnostic de cancer développé sur pancréatite chronique calcifiante

- ❍ A. Cholangiopancréatographie par IRM
- ❍ B. TEP scanner au DOTA-Gallium 68
- ❍ C. Echoendoscopie avec cytoponction
- ❍ D. Scanner abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste
- ❍ E. Echoendoscopie couplée à l'injection IV de Sonovue®

➔ Insuffisance pancréatique exocrine : diagnostic et prise en charge

Ginette FOTSING (Lausanne)

Question 1

1 seule réponse fausse

Parmi ces propositions laquelle est fausse ?

- ❍ A. La synthèse de cholecystokinine au niveau duodénal est activée par l'arrivée d'acides gras et d'acides aminés dans la lumière duodénale
- ❍ B. En période postprandiale, la concentration en bicarbonates du liquide pancréatique est identique à celle du plasma
- ❍ C. La lipase pancréatique est la seule enzyme capable d'initier l'hydrolyse des triglycérides
- ❍ D. La lipase pancréatique est inactive en milieu acide
- ❍ E. La première étape de l'hydrolyse des protéines alimentaires est l'activation du trypsinogène en trypsine par l'entérokinase produite par les cellules duodénales

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi ces propositions, laquelle est exacte ?

- ❍ A. Il est inutile de rechercher une IPE chez un patient en l'absence de diarrhée ou de stéatorrhée clinique
- ❍ B. Une IPE est présente chez plus de 40 % des patients diabétiques de type 1 à l'âge adulte
- ❍ C. Une élastase fécale < 200µg/g permet d'affirmer un diagnostic d'IPE dans toutes les situations cliniques.
- ❍ D. Le dosage de l'élastase fécale peut être effectué chez un patient sous extraits pancréatiques
- ❍ E. Il est utile de prescrire des laxatifs pour améliorer le recueil des selles lors d'une recherche de stéatorrhée

Question 3

1 seule réponse exacte

Concernant la prise en charge thérapeutique de l'IPE, quelle est la proposition exacte ?

- ❍ A. En cas d'IPE sévère, il est recommandé de limiter les apports en triglycérides à chaine longue dans l'alimentation du patient
- ❍ B. Les extraits pancréatiques sont plus efficaces s'ils sont pris juste avant le repas
- ❍ C. La posologie recommandée chez l'adulte est de 50 000 U par repas et de 25 000 U en cas de collation
- ❍ D. En cas de réponse insuffisante au traitement chez un patient ayant eu un by-pass gastrique, l'adjonction d'IPP est la première mesure à effectuer.
- ❍ E. Les extraits pancréatiques sont inutiles en cas de nutrition entérale exclusive.

➔ Prise en charge endoscopique des complications locales de la pancréatite chronique

Sarah LEBLANC (Lyon)

Question 1

1 seule réponse exacte

En cas de sténose biliaire compliquant une PC, quel type de drainage est indiqué en première intention ?

- ❍ A. Drainage par voie radiologique
- ❍ B. Drainage chirurgical par dérivation bilio-digestive et anastomose hépatico-jéjunale.
- ❍ C. Drainage endoscopique par mise en place d'une prothèse métallique couverte
- ❍ D. Drainage endoscopique par mise en place d'une prothèse plastique unique

Question 2

1 seule réponse exacte

Le drainage d'un pseudo-kyste compliquant une PC :

- ❍ A. doit se faire par voie chirurgicale
- ❍ B. ne peut se faire que sous échoendoscopie par kysto- ou duodénostomie
- ❍ C. est possible par voie transpapillaire ou sous écho endoscopie, selon sa localisation
- ❍ D. est systématique en cas de taille supérieure à 5 cm

Question 3

1 seule réponse exacte

La prothèse métallique couverte pancréatique :

- ❍ A. peut être changée à la demande
- ❍ B. est aussi efficace que les prothèses plastiques multiples en cas de sténose réfractaire
- ❍ C. est laissée en place 12 mois
- ❍ D. entraîne moins de complications que les prothèses plastiques multiples

Pancréatite chronique : définition, causes, histoire naturelle et complications

Philippe GRANDVAL

Service de gastroentérologie. CHU Timone. APHM. Marseille - Marseille Medical Genetics. UMR 1251. Faculté de Médecine - 13000 MARSEILLE

philippe.grandval@ap-hm.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la définition de la pancréatite chronique
- Connaître les critères nécessaires pour le diagnostic de pancréatite chronique
- Connaître les causes environnementales et génétiques des pancréatites chroniques
- Connaître l'histoire naturelle de la pancréatite et de ses complications

LIEN D'INTÉRÊTS

Aucun

MOTS-CLÉS

Pancréatite chronique ; alcool ; insuffisance pancréatique.

Introduction

La pancréatite chronique (PC) est une maladie multi factorielle, inflammatoire et destructrice, conduisant à une fibrose progressive du pancréas. Elle se caractérise par des manifestations douloureuses chroniques, une malabsorption avec diarrhée, un diabète et un risque de cancer pancréatique (1,2). Son incidence dans l'étude de Xiao *et al.*, était de 10 cas (95 % CI 8-12) pour 100 000 par an (3).

Longtemps la PC s'est résumée à la forme alcoolique, qui reste cependant l'étiologie la plus commune des patients que nous prenons en charge. Dans cette revue nous aborderons les modalités du diagnostic de la PC et analyserons l'apport que représente la génétique dans la compréhension de la maladie et de son hétérogénéité clinique et radiologique.

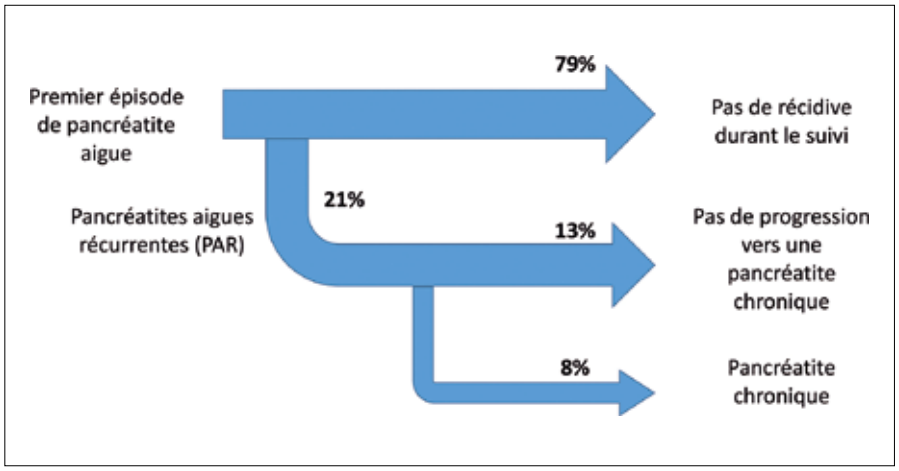
Définition de la pancréatite chronique

Dès les débuts de la pancréatologie, le diagnostic de PC s'est avéré complexe et le reste à ce jour. En effet, les limites entre pancréatite aiguë (PA) et chronique, et le continuum que pourraient représenter les pancréatites aiguës récidivantes (PAR) ont toujours été difficiles à appréhender et ces difficultés ont généré de nombreux débats, en particulier entre l'école française et anglo-saxonne.

Dans les années soixante, en analysant les signes cliniques, les habitudes alimentaires, et les données radiologiques, bien que sommaires à l'époque, il avait été possible d'établir des corrélations entre l'histologie pancréatique et l'évolution de la maladie. La nécessité de différencier la pancréatite aiguë de la pancréatite chronique constituait un enjeu scientifique et médical dont le but était de préciser l'évolution des patients après une première poussée de PA. Un consortium d'experts, réunis à Marseille en 1963, avait proposé une première classification fondatrice, plus tard révisée en 1984 et 1988 (classification dite de Marseille-Rome) (4-6). Dans cette classification, Sarles *et al.* décrivaient d'une part les anomalies histologiques communément retrouvées dans la pancréatite chronique et définissaient d'autre part la PA et la PC en insistant sur le fait que dans la PC les lésions étaient la conséquence d'un processus continu, lié majoritairement à la consommation chronique d'alcool, ayant démarré avant les symptômes. La pancréatite aiguë en revanche, lorsqu'elle se résolvait et que le processus causal avait été éliminé (calculs biliaires par exemple), n'entraînait pas de passage à la chronicité. Ces résultats s'appuyaient sur de nombreux travaux de physiopathologie à une époque où la biochimie était reine et la génétique appliquée au pancréas n'existait pas encore.

En 1984 un consortium européen et américain publiait une autre classification, dite de Cambridge. Les auteurs incluaient dans les éléments diagnostiques, les données de la radiologie (TDM et CPRE) afin d'évaluer la sévérité de la PC, et par ailleurs, recommandaient de ne considérer que les états de pancréatites aiguës éventuellement répétitives et de PC en rejetant les états intermédiaires proposés par la classification de Marseille (7).

Figure 1 : modèle d'évolution après un premier épisode de pancréatite aiguë selon les résultats de Sankaran *et al.* et la revue de Petrov *et al.* (8,9)



On sait aujourd'hui que ces classifications sont aujourd'hui peu utiles à la prise en charge des patients, tant les chevauchements de présentations cliniques et l'hétérogénéité des atteintes sont importantes.

Quoiqu'il en soit ces travaux fondateurs ont permis une description anatomo-clinique, radiologique, et physiologique d'importance incontestable que même les avancées de la génétique n'ont pas altéré. Toutefois celle-ci et les développements de l'imagerie, source importante de nouveaux diagnostics, ont imposé de reconsidérer l'évolution des patients et de documenter le continuum entre PA, PAR et PC. Sankaran *et al.* dans une méta analyse publiée en 2019 sur la base de 14 études (excluant les études interventionnelles) et 8 492 patients, ont montré qu'après un premier épisode de PA, 21 % des patients présentaient des récidives (PAR), et 36 % développaient une PC. Le risque était d'autant plus élevé qu'il s'agissait d'hommes et qu'il y avait un alcoolisme chronique (8,9) (figure 1).

Whitcomb *et al.* ont ainsi synthétisé la définition de la PC dans un consensus international en 2016, comme étant « un syndrome fibro-inflammatoire pathologique du pancréas chez des individus présentant des facteurs de risque génétiques, environnementaux et/ ou autres, qui développent des réponses pathologiques persistantes à une atteinte ou un stress parenchymateux » (10).

Enfin, l'objectif d'une définition appropriée et utile de la PC est de permettre d'apporter aux patients l'approche thérapeutique la plus adaptée. Petrov et Yadav ont dans cette optique développé une approche holistique du traitement de la PC, incluant ses différents stades d'évolution, et des stratégies de prévention primaire, secondaire et tertiaire (9).

Diagnostic de la pancréatite chronique

Le diagnostic de certitude de la PC repose sur l'obtention d'une preuve histologique représentée par les lésions majeures. Celles-ci regroupent une inflammation, une fibrose inter puis intra lobulaire, une perte de cellules acineuses et des ilots de Langerhans avec atrophie glandulaire, des calcifications parenchymateuses, des épaississements des parois canalaires associées une fibrose péri-ductale à l'origine de sténoses, et probablement d'altérations du flux et de la formation des calculs (11) (figure 2). La répartition de ces lésions dans le pancréas est hétérogène. Malheureusement en dehors des pancréatectomies et même avec l'apport de la ponction sous échoendoscopie, une histologie est rarement disponible (*cf.* chapitre ci-dessous). Enfin, le diagnostic étiologique est au moins aussi important que le diagnostic de PC lui-même pour déterminer un traitement, et l'histologie offre rarement une réponse en dehors des pancréatites auto immunes. Whitcomb *et al.* ont regroupé l'ensemble des facteurs de risques et étiologies de la PC, incluant les PAR et les PA sous la forme d'une classification dite « TIGAR-O ». Il s'agit d'un acronyme regroupant les 6 catégories de facteurs de risques/ étiologies incluant les causes toxiques/ métaboliques, idiopathiques, génétiques, auto-immunes et obstructives, et associé à un format de checklist destiné aux cliniciens en pratique quotidienne (12).

Le diagnostic de PC peut paraitre relativement aisé si l'on considère les phénomènes douloureux caractéristiques et que l'on s'appuie sur des éléments radiologiques comme les calcifications et les anomalies canalaires. Ainsi, dans leur revue épidémiologique NAPS2, les Américains ont retenu comme critères diagnostiques de PC, tous les patients ayant

Figure 2 : proposition d'un modèle conceptuel de la PC selon Whitcomb *et al.* Le premier évènement pancréatique ou « SAPE » (*Sentinel Acute Pancreatitis Event*) peut évoluer vers une PAR puis une PC avérée (10)

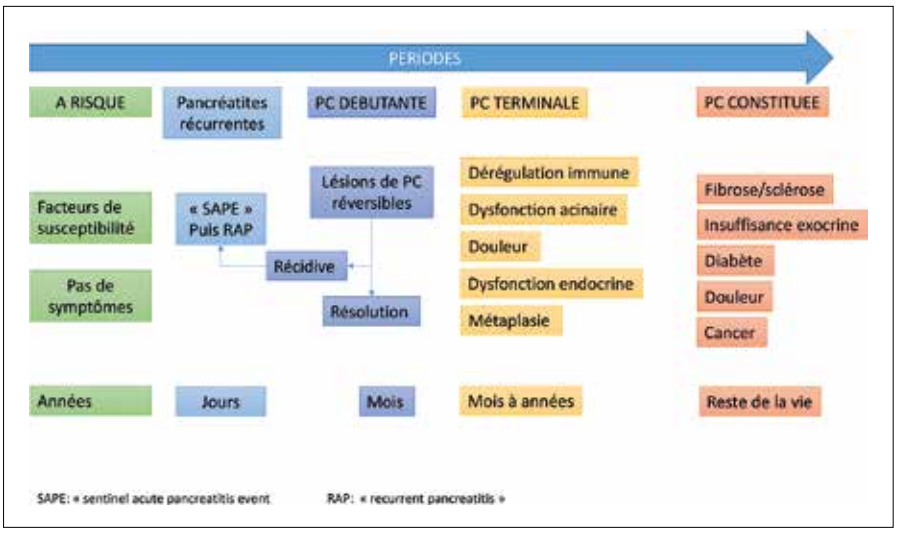


Tableau 1 : Critères de Rosemont pour le diagnostic échoendoscopique de la pancréatite chronique (19)

Critères majeurs	Critères mineurs
Foyers hyper échogènes avec cône d'ombre	Irrégularité du canal de Wirsung
Calculs dans le canal de Wirsung	Dilatation des branches secondaires
Lobularité (aspect aréolaire)	Parois canalaires hyper échogènes
	Foyers hyper échogènes sans cône d'ombre
	Bandes fibreuses

des anomalies radiologiques évocatrices (TDM, IRM, CPRE et EUS) (13). Le diagnostic reste en revanche compliqué quand il n'y a pas de calcifications ou de lésions canalaires majeures. Jusque dans les années 90, la réalisation de tests fonctionnels était recommandée avec par exemple la mesure du débit sécrétoire et enzymatique après injection de sécrétine (14). Cependant ces tests sont tombés en désuétude étant donné leur complexité, et ne sont utilisés en pratique que les dosages de l'élastase fécale et de la stéatorrhée.

Le scanner constitue l'outil principal de dépistage de la PC et permet sur un simple temps sans injection de montrer la présence de calcifications intra-canalaires, avec une sensibilité intéressante pour les PC modérées et sévères. Il permet en outre sur les temps injectés, d'identifier les phénomènes inflammatoires chez les patients douloureux, les complications (vasculaires, pseudokystes...) et de faire suspecter un cancer pancréatique. En revanche sa sensibilité reste mauvaise pour la PC débutante.

La CPRE, avant qu'elle ne soit définitivement supplantée par l'IRM pour le diagnostic de PC, avait démontré une excellente sensibilité et une spécificité proche de 100 % (15). Les anomalies canalaires avaient été précisément décrites par le groupe de Cambridge en détaillant les mesures, irrégularités, sténoses et dilatations du canal de Wirsung et des branches collatérales observées dans la PC et en gradant leur sévérité selon la même classification (16).

L'IRM et en particulier la cholangio-pancréato IRM qui permet d'obtenir des images en 2 et 3 dimensions, constitue désormais la référence pour identifier les anomalies canalaires pancréatiques et permettre le diagnostic de PC. L'intérêt de l'IRM réside essentiellement dans le diagnostic des formes débutantes et sa spécificité pour les pancréatites aiguës auto immunes. Elle décrit en effet avec précision les anomalies canalaires comme le faisait la CPRE, ainsi que la présence de calculs, de pseudokystes ou encore le degré de fibrose sur les séquences en diffusion (17,18). Enfin elle peut être optimisée par l'injection de sécrétine afin de mieux analyser les anomalies des branches secondaires et les sténoses.

L'échoendoscopie est apparue dans les années 90 et s'est positionnée comme l'examen de choix pour le diagnostic des PC débutantes pour lesquelles le scanner et l'IRM manquaient de sensibilité. La classification de Rosemont a défini des critères majeurs et mineurs concernant l'examen échoendoscopique du parenchyme pancréatique et des canaux (tableau 1). La présence de 2 critères majeurs ou d'un critère majeur et au moins 3 critères mineurs est en faveur d'un diagnostic de PC (19). Cependant, l'échoendoscopie reste un examen opérateur dépendant et sa reproductibilité pour l'évaluation des critères de PC chez des experts a un coefficient Kappa variant de 0,65 à 0,86 (20).

L'intérêt majeur de l'échoendoscopie pourrait être la ponction et l'obtention d'une preuve histologique, d'une orientation étiologique et d'une évaluation de la sévérité, à la lumière de la biopsie hépatique, et des résultats excellents de la ponction des masses pancréatiques. Cependant les résultats de la ponction, même de type « FNB », à l'aide d'une aiguille coupante et dans des mains expertes se sont avérés insuffisants et dangereux. Iglesias Garcia *et al.* ont proposé une étude prospective concernant l'évaluation de la ponction dans la pancréatite chronique débutante à l'aide d'une aiguille de FNB. L'étude a été interrompue au 11e patient devant l'impossibilité d'obtenir une carotte biopsique et la survenue d'une pancréatite aiguë. Seuls cinq cas permettaient de retrouver, en cytologie uniquement, des éléments inflammatoires et de la fibrose (21). Une des difficultés de la PC réside probablement dans le fait que les lésions ont une répartition très hétérogène dans le pancréas.

Causes environnementales et génétiques

Parmi les causes environnementales, nous nous limiterons à l'alcool et au tabac, qui restent les deux facteurs majeurs de la PC, les deux étant presque constamment associés. En effet, l'obésité, le type de régime alimentaire et les médicaments ou toxiques n'ont pas été retenus comme facteurs de risque de PC, leur rôle étant en revanche démontré pour les PA et le cancer du pancréas. Toutefois, les études initiales semblaient montrer que les régimes riches en protéines et pauvres en fibres étaient des facteurs aggravant de la sensibilité pancréatique à l'alcool (22).

L'alcoolisme chronique était donné pour responsable de 60 à 90 % des étiologies de la PC dans les premières études, avec comme caractéristiques, des durées d'intoxication de 6 à 12 ans et de consommations quotidiennes (150 à 175 g d'alcool/j) (23).

L'étude du NASP2 (24) a montré une évolution ces dernières années avec une répartition des étiologies dans laquelle l'alcool représente 44,5 %, les causes non alcooliques 26,9 % et les formes idiopathiques 28,6 %. Cependant, chez l'homme, l'alcool reste la principale étiologie dans 60 % des cas.

Dans une méta-analyse de Samokhvalov *et al.* datant de 2015, une consommation supérieure à 100 g d'alcool par jour était associée à un RR de développer une PC de 6,29 (95 %CI : 3.04-13.02) (25). Il est

enfin clairement admis que l'alcool augmente non seulement le risque de PC mais aussi la sensibilité pancréatique aux autres causes génétiques et environnementales (26).

Enfin, après un premier épisode de pancréatite aiguë alcoolique, le risque de progression vers une PC est élevé en l'absence de sevrage (estimé à 41 %) et plus réduit en cas d'obtention d'une abstinence (14 %) (27).

Concernant le tabac, le *National Center for Health Statistics* considérait en 2011, que ce facteur intervenait pour 25 % dans le risque de PC et que l'absence de sevrage aggravait la progression de la maladie (28). Le tabac à lui seul augmente ainsi le risque de développer une PC de 1,66 (29), ce qui confirme la nécessité d'obtenir un sevrage complet et définitif chez tous les patients atteints de PC.

La compréhension des mécanismes génétiques des pancréatites chroniques héréditaires a marqué un tournant dans la pancréatologie et a permis de sortir du schéma classique de la PC alcoolique. À ce jour, on connait en effet les gènes à l'origine d'une PC héréditaire, et ceux qui vont intervenir comme modulateurs d'autres facteurs de risques comme l'alcool. Les premiers, représentés par le gène PRRS1 codant pour le trypsinogène cationique et le gène SPINK 1 codant pour l'inhibiteur trypsique de Kazal, sont associés à une PC héréditaire et un risque de cancer pancréatique. Dans le cas de PRSS1, les deux principales mutations R122H et N29I sont responsable d'un gain de fonction aboutissant à une activation prématurée et permanente du trypsinogène en trypsine au sein même du pancréas. La PC héréditaire liée à PRSS1 se caractérise par un début de la maladie dans l'enfance (âge médian 10 ans), une pénétrance incomplète et surtout un risque de cancer pancréatique majeur. Il est frappant de voir que dans cette pathologique, à l'exception de l'âge des premiers symptômes et le risque de cancer, que les symptômes, complications et anomalies radiologiques sont strictement superposables à la PC alcoolique (30). D'autres gènes ont depuis été incriminés dans la PC, et vont intervenir soit comme facteur causal de PC comme CFTR, CPA1, ou comme facteur de susceptibilité de la PC alcoolique ou des PC idiopathiques comme CTRC, CEL, CASR. Enfin, les développements du séquençage haut débit ont permis d'étudier la prévalence de variants de ces gènes dans de grande population de patients atteint de PC idiopathique et alcoolique. Dans le travail de Zou et coll, 50,42 % des patients d'une cohorte de 1 061 patients atteints de PC alcoolique ou idiopathique étaient porteurs d'au moins un variant pathogène d'un des gènes connus, contre 5,94 % des contrôles. Un autre point significatif et d'intérêt était que les patients porteurs d'un variant avaient déclaré leur PC à un âge plus jeune. Ces données montrent que nous aurons probablement encore d'autres avancées intéressantes dans la caractérisation des PC idiopathiques et le domaine des interactions génétique/ environnement de la PC (31).

Évolution de la PC et complications

Les données sur l'évolution de la PC ont connu d'importantes avancées. En effet, jusque dans les années 2000, l'histoire de la PC était calquée sur les descriptions de la PC alcoolique avec une phase de latence d'une quinzaine d'années, suivie d'une période douloureuse et de complications laissant progressivement place à l'insuffisance pancréatique exocrine puis endocrine.

Les nouveaux concepts décrits précédemment ont conduit à proposer un modèle d'évolution intégrant l'ensemble des autres causes et facteurs de risques de PC, et dans lequel sont identifiées les premières manifestations qui peuvent être des PA inaugurales (ou « SAPE » pour *Sentinel Acute Pancreatitis Event* et des PA récidivantes (figure 3).

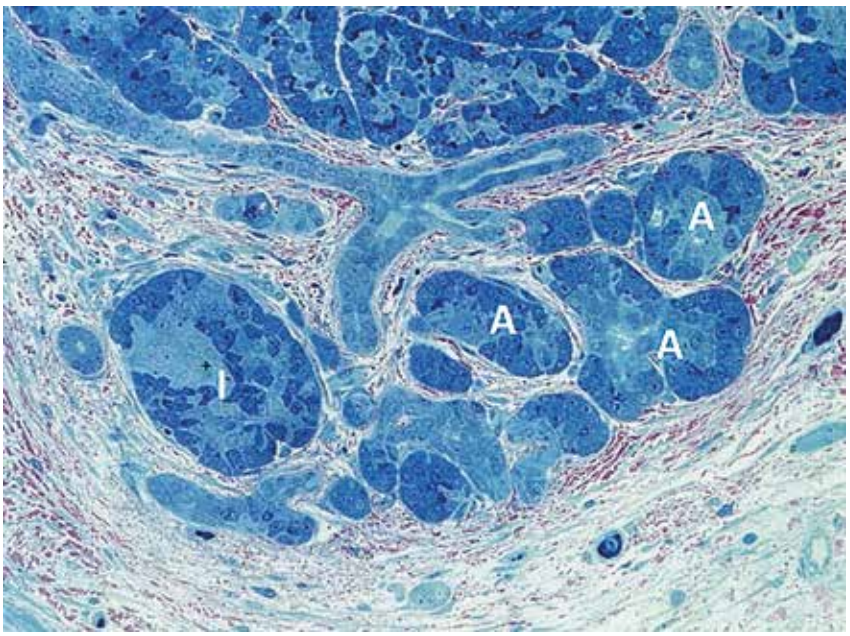
La phase symptomatique de la PC en particulier alcoolique est jalonnée de complications bien connues, dont les sténoses biliaires, survenant dans 8 à 30 %, responsables de cholestase, voire de cirrhose biliaire secondaire, les pseudokystes qui compliquent 20 à 40 % des PC, les sténoses duodénales dans 5 % des PC (souvent secondaires à une dystrophie kystique sur pancréas aberrant) et les hémorragies digestives sur hypertension portale segmentaire ou sur lésions artérielles.

Il n'en reste pas moins que l'évolution terminale de la plupart des PC reste marquée par les conséquences de l'insuffisance pancréatique et de cancer pancréatique.

Diabète

Les données les plus récentes évaluant le risque de diabète au cours de la PC sont publiées dans une méta analyse portant sur 15 études et 8 970 patients dans laquelle 15 % des patients atteints de PC déclaraient un diabète dans les 36 mois après le dia-

Figure 3 : Coupe histologique de PC montrant l'importance de la fibrose (rose), associée à une diminution des acinis (A) et ilots de Langherans (I)



gnostic clinique de PC. La prévalence atteignait 33 % chez les patients suivis plus de 60 mois. Il est intéressant de noter dans ce travail que l'alcool ne semblait pas modifier le risque de diabète (32).

Cette revue comporte les données de la cohorte française publiées par Malka *et al.* en 2000 dans laquelle les patients avaient un suivi de 25 ans. Le risque cumulé de diabète après le début de la PC était de 83 % +/- 4 % et il était d'autant plus important qu'il y avait eu une pancréatectomie distale. Dans cette étude, le drainage pancréatique par CPRE ne réduisait pas le risque de diabète (33).

Insuffisance pancréatique exocrine

Elle est responsable d'une stéatorrhée, qui est probablement le symptôme, après la douleur, qui altère le plus la qualité de vie des patients atteints de PC. Près de 90 % des patients développeront une insuffisance pancréatique exocrine, traduisant l'extension de la fibrose pancréatique et la diminution du parenchyme fonctionnel. Il est admis depuis les travaux de DiMagno, que la stéatorrhée apparaît lorsque le seuil de 90 % de ce parenchyme est détruit. De nos jours, les tests fonctionnels comme les tubages duodénaux avec mesure des activités enzymatiques ont été délaissés. Seul le dosage de la stéatorrhée sur trois jours et l'élastase fécale sont utilisés. Ce dernier, le plus facile à réaliser (un échantillon de selles) et le moins onéreux, est pathologique pour une valeur inférieure à 200 µg/g et témoigne d'une IPE sévère en dessous de 100 µg/g. La sensibilité et la spécificité de l'élastase fécale en comparaison avec les tests fonctionnels est de 77 et 88 % et de 96 et 88 % en comparaison avec le dosage de stéatorrhée (34).

Ostéoporose

L'insuffisance pancréatique exocrine est à l'origine d'une malabsorption et de carences nutritionnelles parmi lesquelles une malabsorption des graisses et des vitamines liposolubles dont la vitamine D. Depuis longtemps, il est connu que les patients atteints de PC souffrent de déficit en vitamine D et ont des altérations de la densité osseuse. Une méta analyse a évalué dans dix études d'ostéodensitométrie la prévalence de l'ostéopénie et de l'ostéoporose dans la PC en retenant comme un T-score entre -1,0 and -2,5 déviations standard pour la première et inférieur à 2,5 déviations standard pour la deuxième. La prévalence de l'ostéopathie (somme de l'ostéopénie et ostéoporose) était de 65 % et celle de l'ostéoporose de 23,4 % (35).

Les recommandations européennes préconisent ainsi chez les patients atteints de PC et surtout en cas d'antécédents de fractures, de surveiller régulièrement les taux sériques de vitamine D et le cas échéant de supplémenter (36).

Cancer pancréatique

Lorsque l'on analyse le risque ce cancer du pancréas, il faut séparer les formes ou le diagnostic de PC est récent (dans les deux ans précédant l'apparition du cancer) et qui correspond en général à une PC obstructive. Le risque cumulé estimé de cancer dans les PC, en particulier alcoolique est de 5 %. Il est en revanche majeur dans les formes à début précoce, et en particulier les PC héréditaires où Lowenfels *et al.* avaient décrit un risque cumulé de 40 %, atteignant 70 % chez les hommes et fumeurs (37). Les études plus récentes semblent toutefois indiquer une incidence moindre (7 à 23 %). Quelle que soit l'étiologie, la particularité du cancer survenant sur une PC est la difficulté du diagnostic et la quasi-impossibilité du dépistage, en particulier dans les formes calcifiées.

Conclusions

Le diagnostic de pancréatite chronique, bien que facile dans les formes évoluées, peut s'avérer complexe dans les formes débutantes. L'absence de preuve histologique, la difficulté d'évaluer la fonction exocrine, et l'hétérogénéité de la maladie, font que près de 50 ans après les premiers grands travaux de classifications, il reste difficile d'obtenir une définition précise de la maladie. Les progrès de la génétique et de l'imagerie ont largement contribué à mieux la comprendre et l'identifier. En dehors de la prise en charge des complications propres de la PC, le sevrage de l'alcool et du tabac est indispensable, comme le dépistage du cancer pancréatique dans les formes héréditaires.

Références bibliographiques

1. Steer ML, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. N Engl J Med. 1 juin 1995;332(22):1482-90.
2. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology. févr 2001;120(3):682-707.
3. Xiao AY, Tan MLY, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D, *et al.* Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. Lancet Gastroenterol Hepatol. sept 2016;1(1):45-55.
4. Sarles H. Proposal adopted unanimously by the participants of the Symposium, Marseilles. Bibliotheca Gastroenterologica. 1965;7-8.
5. Singer MV, Gyr K, Sarles H. Revised classification of pancreatitis. Report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28-30, 1984. Gastroenterology. sept 1985;89(3):683-5.
6. Sarles H, Adler G, Dani R, Frey C, Gullo L, Harada H, *et al.* The pancreatitis classification of Marseilles-Rome 1988. Scand J Gastroenterol. août 1989;24(6):641-2.
7. Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. Gut. juill 1984;25(7):756-9.
8. Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, Windsor JA, Forsmark CE, Petrov MS. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. Gastroenterology. nov 2015;149(6):1490-1500.e1.
9. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. mars 2019;16(3):175-84.
10. Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, Greer JB, Schneider A, Yadav D, *et al.* Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. Pancreatology. mars 2016;16(2):218-24.
11. Klöppel G, Detlefsen S, Feyerabend B. Fibrosis of the pancreas: the initial tissue damage and the resulting pattern. Virchows Arch Int J Pathol. juill 2004;445(1):1-8.
12. Whitcomb DC, North American Pancreatitis Study Group. Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 Risk/Etiology Checklist With Topic Reviews, Updates, and Use Primers. Clin Transl Gastroenterol. juin 2019;10(6):e00027.
13. Conwell DL, Banks PA, Sandhu BS, Sherman S, Al-Kaade S, Gardner TB, *et al.* Validation of Demographics, Etiology, and Risk Factors for Chronic Pancreatitis in the USA: A Report of the North American Pancreas Study (NAPS) Group. Dig Dis Sci. août 2017;62(8):2133-40.
14. Homma T, Harada H, Koizumi M. Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society. Pancreas. juill 1997;15(1):14-5.

15. Caletti G, Brocchi E, Agostini D, Balduzzi A, Bolondi L, Labò G. Sensitivity of endoscopic retrograde pancreatography in chronic pancreatitis. Br J Surg. sept 1982;69(9):507-9.

16. Axon AT, Classen M, Cotton PB, Cremer M, Freeny PC, Lees WR. Pancreatography in chronic pancreatitis: international definitions. Gut. oct 1984;25(10):1107-12.

17. Choueiri NE, Balci NC, Alkaade S, Burton FR. Advanced imaging of chronic pancreatitis. Curr Gastroenterol Rep. avr 2010;12(2):114-20.

18. Hansen TM, Nilsson M, Gram M, Frøkjær JB. Morphological and functional evaluation of chronic pancreatitis with magnetic resonance imaging. World J Gastroenterol. 14 nov 2013;19(42):7241-6.

19. Catalano MF, Sahai A, Levy M, Romagnuolo J, Wiersema M, Brugge W, *et al*. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. Gastrointest Endosc. juin 2009;69(7):1251-61.

20. Lieb JG, Palma DT, Garvan CW, Leblanc JK, Romagnuolo J, Farrell JJ, *et al.* Intraobserver agreement among endosonographers for endoscopic ultrasound features of chronic pancreatitis: a blinded multicenter study. Pancreas. mars 2011;40(2):177-80.

21. Iglesias García J, Lariño-Noia J, Abdulkader Nallib I, Lindkvist B, Domínguez-Muñoz JE. Endoscopic ultrasound (EUS) guided fine needle biopsy (FNB) with the Procore™ needle provides inadequate material for the histological diagnosis of early chronic pancreatitis. Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig. août 2018;110(8):510-4.

22. Durbec JP, Sarles H. Multicenter survey of the etiology of pancreatic diseases. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreaitis and alcohol, protein and lipid consumption. Digestion. 1978;18(5-6):337-50.

23. Sarles H, Sahel J, Staub J, Bourry J, Laugier R. Chronic pancreatitis. In: The Exocrine pancreas. W.B.Saunders; 1979. p. 402-39.

24. Coté GA, Yadav D, Slivka A, Hawes RH, Anderson MA, Burton FR, *et al.* Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. mars 2011;9(3):266-73; quiz e27.

25. Samokhvalov AV, Rehm J, Roerecke M. Alcohol Consumption as a Risk Factor for Acute and Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and a Series of Meta-analyses. EBioMedicine. déc 2015;2(12):1996-2002.

26. Pandol SJ, Lugea A, Mareninova OA, Smoot D, Gorelick FS, Gukovskaya AS, *et al.* Investigating the pathobiology of alcoholic pancreatitis. Alcohol Clin Exp Res. mai 2011;35(5):830-7.

27. Takeyama Y. Long-term prognosis of acute pancreatitis in Japan. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. nov 2009;7(11 Suppl):S15-17.

28. National Center for Health Statistics (US). Health, United States, 2011: With Special Feature on Socioeconomic Status and Health [Internet]. Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics (US); 2012 [cité 27 oct 2021]. (Health, United States). Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98752/

29. Alsamarrai A, Das SLM, Windsor JA, Petrov MS. Factors that affect risk for pancreatic disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. oct 2014;12(10):1635-1644.e5; quiz e103.

30. Rebours V, Boutron-Ruault M-C, Schnee M, Férec C, Le Maréchal C, Hentic O, *et al.* The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. Gut. janv 2009;58(1):97-103.

31. Zou W-B, Tang X-Y, Zhou D-Z, Qian Y-Y, Hu L-H, Yu F-F, *et al.* SPINK1, PRSS1, CTRC, and CFTR Genotypes Influence Disease Onset and Clinical Outcomes in Chronic Pancreatitis. Clin Transl Gastroenterol. 12 nov 2018;9(11):204.

32. Zhu X, Liu D, Wei Q, Lin H, Zhi M, Chen Y, *et al.* New-Onset Diabetes Mellitus After Chronic Pancreatitis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. Pancreas. août 2019;48(7):868-75.

33. Malka D, Hammel P, Sauvanet A, Rufat P, O'Toole D, Bardet P, *et al.* Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. Gastroenterology. nov 2000;119(5):1324-32.

34. Shandro BM, Ritehnia J, Chen J, Nagarajah R, Poullis A. The investigation and management of pancreatic exocrine insufficiency: A retrospective cohort study. Clin Med. nov 2020;20(6):535-40.

35. Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, Macnaughton D, O'Keefe SJD, Conlon KC. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. févr 2014;12(2):219-28.

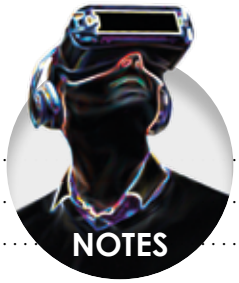
36. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, *et al.* United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United Eur Gastroenterol J. mars 2017;5(2):153-99.

37. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK, Perrault J, *et al.* Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. J Natl Cancer Inst. 19 mars 1997;89(6):442-6.

5

Les cinq points forts

- Le diagnostic de la pancréatite chronique (PC) débutante est complexe malgré les apports récents de l'imagerie et de la génétique.
- L'alcool reste la principale cause de la PC. En l'absence de cause évidente, les mutations génétiques doivent être recherchées en particulier chez la femme et les sujets jeunes.
- L'histoire naturelle de la PC intègre les pancréatites inaugurales et les pancréatites aigues récidivantes dans le continuum de la maladie.
- L'échoendoscopie est l'examen de référence pour le diagnostic des formes débutantes de PC. Les critères de Rosemont doivent être utilisés pour affirmer le diagnostic.
- L'ostéopénie et l'ostéoporose, conséquences de l'insuffisance pancréatique exocrine, doivent être recherchées par ostéodensitométrie et une supplémentation en vitamine D est nécessaire en cas de carence.


NOTES

Pancréatite chronique et cancer : dépistage et diagnostic précoce

Louis BUSCAIL

Service de Gastroentérologie et Pancréatologie, Pôle Hospitalo-Universitaire des Maladies de l'Appareil Digestif, CHU Toulouse Rangueil, TSA 50032 - 1 avenue jean poulhès - 31059 TOULOUSE Cedex 9

Buscail.l@chu-toulouse.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître l'incidence du cancer du pancréas dans le contexte de pancréatite chronique
- Connaître les niveaux de risque de cancer du pancréas en fonction de la cause de pancréatite chronique
- Connaître les éléments cliniques et paracliniques devant faire rechercher un cancer du pancréas
- Connaître les modalités de dépistage et son rythme en fonction de la cause et du stade évolutif

LIEN D'INTÉRÊTS

L'auteur n'a aucun lien d'intérêt à déclarer en relation avec cet article

MOTS-CLÉS

Pancréatite chronique ; adénocarcinome du pancréas ; dépistage

ABRÉVIATIONS

PCC : pancréatite chronique calcifiante ; TDM : tomodensitométrie ; CP-IRM : cholangio-pancréatographie par voie IRM ; EE : échoendoscopie ; NGS : Next Generation Sequencing.

Introduction et rappels

La pancréatite chronique calcifiante (PCC) correspond à une inflammation chronique du pancréas associée au développement d'une fibrose du parenchyme. Cette inflammation va engendrer des altérations morphologiques progressives et irréversibles du tissu exocrine et endocrine pancréatique. Ces lésions peuvent être focales, segmentaires ou diffuses avec une destruction du tissu exocrine, des canaux pancréatiques ainsi que des ilots de Langerhans. Il existe une fibrose qui s'associe à la présence de concrétions protéiques qui seront responsables des calcifications visibles sur les examens d'imagerie et pouvant obstruer les canaux pancréatiques. L'atteinte progressive du pancréas est à l'origine des manifestations cliniques avec l'occurrence de pancréatites aiguës, de douleurs, d'une insuffisance pancréatique exocrine, d'un diabète (1-4).

Sur le plan étiologique l'alcool est l'agent principal avec comme co-facteur important, la consommation de tabac. Il existe aussi des formes génétiques (incluant la pancréatite chronique héréditaire dû à la mutation du gène *PRSS1*) et des formes idiopathiques. Deux formes particulières sont à mettre vraiment à part : les pancréatites auto-immunes et la pancréatite chronique obstructive ou PCC d'amont. En ce qui concerne la pancréatite auto-immune, la physiopathologie, les lésions, l'histoire naturelle et le traitement sont très différentes de la PCC classique. La PCC obstructive, quant à elle, se développe en amont d'un obstacle/sténose sur le canal de Wirsung en rapport notamment avec une tumeur maligne ou bénigne ampullaire ou pancréatique, incluant les TIPMP.

La PCC évolue en trois phases successives sur le plan des manifestations cliniques et complications (2,3,4).

Ainsi les 5 premières années sont riches en manifestations cliniques avec des douleurs chroniques d'origine pancréatique sur lesquelles se greffent de véritables poussées de pancréatite aiguë et ses complications propres (épanchements des séreuses, sténose de la voie biliaire principale). L'insuffisance pancréatique exocrine et/ou endocrine ne concerne à ce stade qu'un tiers des patients.

Entre 5 et 10 ans d'évolution, les patients présentent toujours des phénomènes douloureux mais qui sont beaucoup moins fréquents de même que les poussées de pancréatite aiguë. Par contre pseudo kystes, épanchements des séreuses et sténose de la voie biliaire principale sont toujours présents.

Enfin au-delà de 10 ans d'évolution de la PCC les phénomènes douloureux disparaissent puisque le pancréas devient totalement fibreux, sans inflammation ni activation enzymatique possible. À ce stade sont présents de façon majoritaire insuffisance pancréatique exocrine et diabète. Il est évident que les délais et périodes proposés dans ce schéma vont dépendre du degré de consommation d'alcool mais aussi de tabac. En effet la persistance de l'une ou l'autre des intoxications accélèrent l'atteinte parenchymateuse et canalaire. En particulier, même en présence d'un sevrage prolongé en alcool, la poursuite de l'intoxication tabagique peut, à elle seule, faire encore progresser les lésions canalaires et parenchymateuses (5,6).

À côté de cette évolution de la symptomatologie clinique du patient, on constate une modification progressive de l'aspect en imagerie. En effet au début, les calcifications sont absentes et l'imagerie classique (Tomodensitométrie/TDM ou cholangio-pancréatographie IRM/CP-IRM) visualise peu les lésions. L'échoendoscopie (EE) prend toute sa part au diagnostic dans ces formes débutantes non calcifiées. Par la suite, nous visualiserons plus clairement soit en IRM soit en scanner une majoration de l'irrégularité canalaire avec l'apparition de sténose(s) et de dilatation(s) et un parenchyme de plus en plus hétérogène.

La prise en charge thérapeutique de la PCC sera essentiellement centrée sur la douleur, le traitement des complications et le sevrage de l'intoxication alcoolo-tabagique.

La PCC est un facteur de risque pour le cancer du pancréas. Il s'agit d'un problème difficile pour le clinicien compte tenu : a) de la relative rareté de cet événement par rapport aux autres complications de la PCC ; b) d'une symptomatologie empruntée à la PCC elle-même rendant difficile un diagnostic clinique ; d) des remaniements parenchymateux et canalaires de la PCC qui vont rendre difficile un diagnostic « morphologique » de cancer développé sur PCC. Le but de cet article est donc de tenter de dégager quelques éléments utiles au clinicien pour affirmer ou infirmer ce diagnostic.

Incidence du cancer au cours de la pancréatite chronique

La PCC alcoolique est donc un facteur de risque de développer un cancer du pancréas. Le risque relatif est estimé entre 1,8 et 2 à dix ans d'évolution (risque relatif = risque de survenue d'un cancer par rapport à une population témoin). Toutefois le risque cumulé de cancer est de 2 % après 5 ans d'évolution et de 4 % après 15 à 20 ans, donc à un stade tardif de la maladie (taux d'incidence standardisé par rapport à l'ensemble de la population PCC pour un âge donné). Le tabac jouerait un rôle de facteur favorisant avec un effet pro-inflammatoire sur le pancréas aggravant les lésions de PCC alcoolique et augmentant donc le risque de cancer (4,7,8).

À côté de l'alcool, plusieurs variants de gènes sont impliqués dans le développement des pancréatites chronique dites génétiques. La pancréatite héréditaire est liée à la mutation du gène *PRSS1* qui code pour le trypsinogène cationique. Elle est de transmission autosomique dominante avec une pénétrance de 80 % (principales mutations : R122H et N29I).

Il faut différencier la pancréatite héréditaire des PCC dites « génétiques » dues à des mutations de gènes dits de « susceptibilité » : le gène *SPINK1* (*Serine Protease Inhibitor Kazal* type 1) est de transmission autosomique récessive, il code pour l'inhibiteur du trypsinogène cationique ; le gène *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) code pour les canaux chlore des cellules canalaires pancréatiques et d'autres organes (également de transmission autosomique récessive) ; le gène *CTRC* codant pour la Chymotrysine C ; plus rarement des gènes *CASR* (*Calcium-sensing receptor*), *CLDN2* (*protein claudin* 2), *CPA1* (carboxypeptidase A1), *TRPV6 (calcium channel regulation)* et l'allèle *CEL-HYB* (pseudogène de la carboxyl ester lipase) (4).

Au cours des la pancréatite héréditaire (secondaire à la mutation du gène *PRSS1*), le risque de cancer est largement supérieur à celui de la PCC alcoolique. Il y a d'ailleurs, au cours de cette affection, un nombre très important de lésions pré-néoplasique au sein du pancréas, en particulier les PanIN (pour *Pancreatic Intraepthelial Neoplasia*) soit 75 % des patients après 25 ans d'évolution dont 25 % de PanIN-3 (i.e. avec dysplasie de haut-grade et carcinome *in situ*) (9). La durée d'évolution plus importante de cette forme de pancréatite chronique, une exposition plus longue aux phénomènes inflammatoires, évoluant depuis l'enfance, constituent l'explication la plus probable. Dans l'étude de Rebours *et al.* réalisée à partir de la cohorte nationale française de patients porteurs d'une mutation du gène *PRSS1*, les risques cumulés de cancer du pancréas à 50, 60 et 75 ans étaient respectivement de 10 %, 19 % et 53,5 %. De plus le risque de cancer du pancréas est estimé à 80 fois plus que la population générale (10). Le type de mutation de *PRSS1*, l'origine de la transmission des mutations ou la présence d'autres types de mutations des gènes (*CFTR* et *SPINK1)* n'étaient pas associés à un risque accru de cancer, contrairement au diabète, au statut de fumeur et à un héritage paternel de la maladie génétique. En effet, le risque relatif de cancer chez les fumeurs était de 8,5 avec un risque cumulé supérieur à 50 % à l'âge de 70 ans (10). Il est donc primordial d'obtenir chez ces patients un sevrage tabagique précoce et définitif avec, il va sans dire, abstinence vis-à-vis de l'alcool ou de la prise d'autres toxiques comme le cannabis (11) *(cf Protocole national de Diagnostic et de Soins à https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225352/fr/pancreatite-chronique-hereditaire).*

En ce qui concerne les pancréatites chroniques génétiques dans le cadre d'une mutation du gène *SPINK1*, le travail récent de Muller *et al.*, cumulant les résultats d'une cohorte française et anglaise, a observé un sur-risque de cancer du pancréas, chiffré à 3,3 % des patients de la cohorte par rapport à une cohorte témoin de PCC idiopathiques (12). Le risque de cancer (taux brut) était de 0,8 % avant 50 ans, 12 % à 60 ans, 28 % à 70 ans et 52 % à 80 ans. Soit un risque relatif significativement multiplié par 12 comparativement aux patients atteints de PCC idiopathique (12). Concernant les pancréatites chroniques liées à une mutation du gène *CFTR*, le risque d'adénocarcinome pancréatique est aussi augmenté comparativement aux patients témoins avec pancréatite chronique idiopathique ($p < 0,05$), le sur-risque étant de 1,41 comparativement aux patients témoins (13,14). Il n'y a pas de données disponibles en ce qui concerne les pancréatites dues aux autres gènes de susceptibilité, par ailleurs moins fréquentes.

Pour conclure ce chapitre, le risque relatif de développer un cancer sur pancréatite chronique est de 1,8 à 2 en particulier après 15 à 20 ans d'évolution de la maladie. Un sur-risque existe en cas de pancréatite héréditaire avec un facteur à la fois confondant et aggravant, la consommation chronique de tabac. Néanmoins, parmi les facteurs de risque du cancer du pancréas (endogènes, génétiques ou non, exogènes) la part relative de l'implication des pancréatites chroniques ne dépasse pas 5 à 7 % de l'ensemble des adénocarcinomes pancréatiques.

La présentation clinique

Le diagnostic de cancer du pancréas sur PCC est très difficile pour multiples raisons :

- les signes évocateurs de cancer (ictère, douleur solaire, amaigrissement, diabète, stéatorrhée...) se confondent avec ceux de la PCC,
- l'aspect « morphologique », quant à lui, peut aussi se confondre avec la forme pseudo tumorale de la PCC en particulier au niveau de la tête du pancréas mais aussi d'autres diagnostics différentiels que sont la pancréatite para-duodénale et la pancréatite chronique obstructive se développant en amont d'un obstacle sur le canal de Wirsung (adénocarcinome primitif pancréatique ou une TIPMP du canal principal ou mixte volontiers dégénérée).

Néanmoins certains éléments cliniques doivent alerter le clinicien vers l'évolution adénocarcinomateuse d'une PCC, à savoir (4,15) :

- la cause et le contexte, puisque la forme héréditaire présente un plus grand risque de cancer,
- la durée d'évolution puisque le risque est augmenté après 10 à 15 ans après les premières manifestations (pour la PCC alcoolique, âge > à 50 ans),
- la poursuite de l'intoxication tabagique,
- la reprise des symptômes après une période asymptomatique chez un patient sevré de plusieurs années : réapparition des douleurs, vomissements, aggravation d'un diabète traité ou d'une insuffisance pancréatique exocrine substituées, survenue d'un ictère sans rémission, avec prurit (l'ictère de la PCC est classiquement sans prurit),
- enfin, l'apparition d'une ascite dont il faudra soit faire la preuve d'une carcinose péritonéale sous-jacente, soit le diagnostic d'une simple rupture canalaire pancréatique (poussée aiguë, calcul obstructif...).

Apports des examens paracliniques

La biologie

Elle est malheureusement peu contributive pour faire le diagnostic de cancer sur PCC que ce soit la biologie classique et le dosage sanguin du CA 19-9 qui peut être élevé même en cas de pancréatopathie purement « inflammatoire ».

Échographie, Scanner et IRM

L'échographie est d'interprétation difficile car même si le diagnostic de PCC est fait aisément chez des patients généralement maigres, la visualisation d'une masse tissulaire est compliquée au sein d'un parenchyme hétérogène. On s'attachera néanmoins à des signes indirects ou évocateurs (quoique présents aussi parfois en cas de PCC) comme dilatation du canal de Wirsung en amont d'une masse, présence de ganglions, thrombose veineuse, dilatation de la voie biliaire principale, présence d'une ascite ou de lésions tissulaires suspectes intra-hépatiques.

La TDM quant à elle doit suivre un protocole bien précis avec un examen tri-phasique par angioscanner multidétecteur, avec une épaisseur de coupes ≤ 0,5-1 mm, sans injection, puis après injection intraveineuse de produit de contraste iodé, une phase artérielle tardive, dite parenchymateuse pancréatique (à 40-50 secondes), suivie d'une phase veineuse portale (à 65-70 secondes). Les adénocarcinomes pancréatiques, tant au niveau de la tumeur primitive que des métastases, sont typiquement hypodenses à la phase artérielle et isodenses/ faiblement rehaussées à la phase portale. Des reconstructions multiplanaires doivent être réalisées en complément de l'acquisition pour l'étude vasculaire. Il est des formes difficiles d'interprétation comme les formes infiltrantes plus ou moins diffuses. On s'attachera à mettre en évidence des signes de retentissement de la tumeur comme une dilatation du canal de Wirsung et une atrophie du parenchyme pancréatique en amont de zone suspecte, un envahissement veineux et surtout artériel (plus rare au cours de la PCC), des ganglions métastatiques, une carcinose péritonéale.

Toute la difficulté réside dans le fait qu'au cours de la PCC le parenchyme est hétérogène, calcifié. En cas d'atrophie préexistante, le diagnostic d'une masse en développement sera plus aisé car on pourra individualiser une masse tissulaire ou une infiltration localisée. Le diagnostic sera plus difficile en cas de PCC avec remaniements inflammatoires, canalaires et kystiques multiples avec de surcroît des calcifications multiples et un canal de Wirsung dilaté. Certains signes indirects pourront orienter vers le diagnostic de cancer comme une infiltration tissulaire péri-pancréatique (mais en dehors de toute poussée de pancréatite aiguë), infiltration des vaisseaux (en particulier artériels) et de la région cœliaque, lésion tissulaire non-calcifiée avec calcifications repoussées à la périphérie.

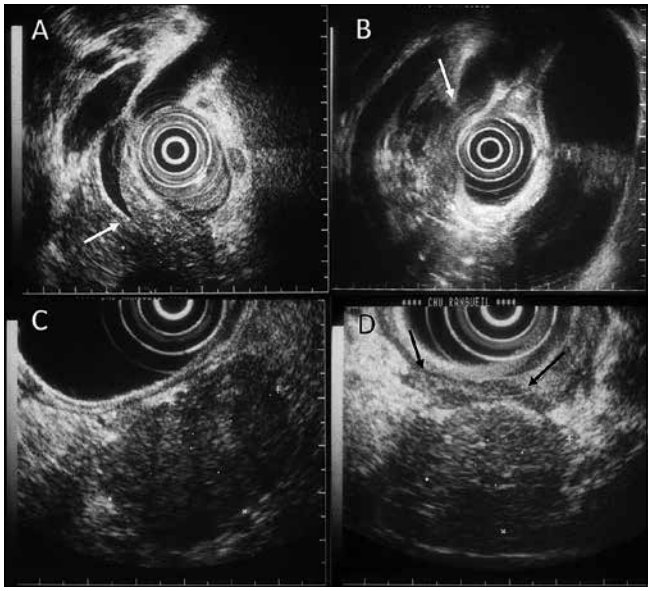
L'examen IRM peut avoir une valeur ajoutée pour le diagnostic des lésions cancéreuses pancréatiques isodenses, non ou mal visibles en TDM, (mieux contrastées en IRM) et les lésions hépatiques trop petites pour être caractérisées ou de nature indéterminée (en particulier par IRM de diffusion). Néanmoins, « l'ambiance » inflammatoire du parenchyme pancréatique ne facilite guère l'interprétation. Les séquences de Wirsungo-IRM doivent être systématiquement pratiquée avec analyse de la morphologie du canal de Wirsung pour différencier obstacle calculeux d'une sténose peut être tumorale, diagnostic différentiel avec une pancréatite chronique en amont d'une authentique cancer (1,2,4).

Échoendoscopie couplée à la cytoponction et autres techniques

C'est la technique qui doit fournir les meilleurs renseignements mais elle est prise en défaut par le caractère très hypo échogène du parenchyme et la somme des calcifications. En effet, le cancer se développe sur des formes évoluées (plus de 10 ans) et volontiers très calcifiées. L'EE doit être faite en dehors de toute poussée inflammatoire et s'applique à détecter des zones tissulaires ou des adénopathies d'allure suspecte qui seront ponctionnées. On s'attachera aussi à l'aspect de la sténose biliaire ou pancréatique (figure 1). La ponction transgastrique d'une zone tissulaire infiltrative proche du tronc cœliaque peut aussi être contributive si des cellules néoplasiques sont détectées. Certaines zones tissulaires libres de calcifications (avec calcifications repoussées à la périphérie) peuvent apparaître plus suspectes.

C'est la ponction à visée histologique qui pourra régler les problèmes de diagnostic mais les résultats sont moins bons que pour l'adénocarcinome classique en raison des difficultés de ciblage (figure 2). Le rendement de la ponction pour différencier PCC de

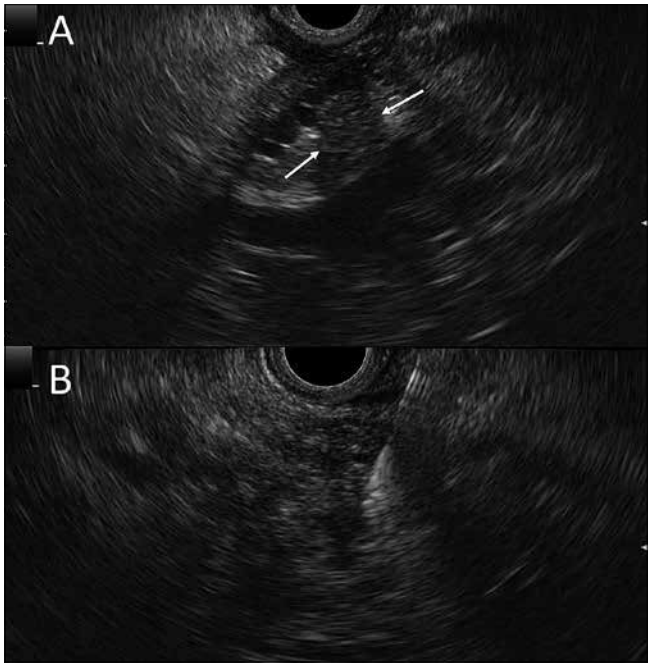
Figure 1 : Aspects échoendoscopiques comparés de pancréatites chroniques pseudo-tumorales et d'adénocarcinomes



A et C : pancréatites chroniques pseudo-tumorales de la tête du pancréas (A : aspect effilé régulier de la sténose biliaire, flèche blanche) et du corps (absence d'envahissement des structures de voisinage).

B et D : adénocarcinomes de la tête (arrêt net de la sténose du cholédoque, flèche blanche) et du corps (aspect infiltré et envahi de la paroi gastrique, flèches noires).

Figure 2 : Aspects échoendoscopique d'une pancréatite chronique pseudo-tumorale avec masse tissulaire d'adénocarcinome



A : Pancréatite chronique calcifiante avec lésion tissulaire (flèches blanches) au sein d'un pancréas inflammatoire et calcifié.

B : Cytoponction dirigée de la zone tissulaire révélant la présence de cellules adénocarcinomateuses pour des cas difficiles.

cancer développé sur PC a été évalué de façon prospective unicentrique ou rétrospective multicentrique. La sensibilité va de 75 à 85 % avec une bonne valeur prédictive négative allant de 85 à 95 % (16, 17,18).

D'autres techniques couplées à l'EE ont été testées comme l'échographie de contraste ou l'élastométrie mais il s'agit d'études monocentriques pour des procédures par ailleurs opérateur(trice) dépendantes. L'échographie de contraste semble apporter des éléments quant au caractère plus vascularisé de la PCC pseudo-tumoral par rapport au cancer, peu de données existent pour l'élastométrie (19-21). Bien que d'interprétation difficile, ces techniques peuvent aider à cibler les biopsies vers une zone possiblement tumorale

Analyse de biologie moléculaire

La mutation génique somatique principale du cancer du pancréas est celle de l'oncogène *KRAS*. Elle est de type ponctuelle portant majoritairement sur le codon 12 (80 à 95 % des cancers pancréatiques ; principalement mutations G12D, G12V, G12R). Il y a aussi des altérations géniques de gènes suppresseurs de tumeur comme *p53* (mutations intragéniques codant pour TP53), *MTS1/CDKN2A* (codant pour la protéine p16 – mutations, délétion homozygote, hyperméthylation des îlots CpG) et *DPC4* (codant pour Smad4, délétion homozygote du chromosome 18q, mutations) (22).

La recherche de la mutation de l'oncogène *KRAS* est applicable en clinique. En effet, cette recherche est possible par amplification génique au sein des biopsies pancréatiques. Ce test peut être effectué en routine sur la rinçure de l'aiguille de cytoponction après avoir récupéré la carotte biopsique. Le matériel est conservé dans le milieu spécial (RNAprotect® Cell) jusqu'à extraction de l'ADN et de l'ARN. Nous pouvons obtenir 30 ng et plus d'ADN de bonne qualité permettant analyse de la mutation *KRAS* par Taqmann et plus récemment par NGS (*Next Generation Sequencing*). De plus le NGS permet de rechercher des mutations d'autre gènes comme *BRCA1, BRCA2, NTRK,* recherche utile à l'heure des thérapies ciblées.

Cette recherche de mutation de *KRAS* dans le matériel de cytoponction a été validé par de nombreuses études prospectives incluant l'expérience de notre centre dans deux indications : le diagnostic différentiel entre PCC pseudo-tumorale et cancer sur PCC et dans le diagnostic de cancer. En effet, la présence de la mutation est hautement évocatrice de cancer dans le cas où le prélèvement est non contributif ou douteux. Contrairement au suc pancréatique, le tissu pancréatique au cours de la PCC est très peu riche en mutation de *KRAS*. En l'absence de mutation, dans le cas d'une pancréatite pseudo-tumorale on peut donc éliminer le diagnostic de cancer. De plus, le NGS permet de détecter de façon simultanée des mutations de *P53, MTSI et DPC4* enrichissant le diagnostic moléculaire. *A contrario*, la présence de mutation de l'oncogène *KRAS* plaidera pour la transformation carcinomateuse sur PCC (18,22-26-.

Pour ce qui est du cancer lui-même, devant un tableau clinique et radiologique évocateur même si la biopsie est non contributive ou douteuse la présence de la mutation de *KRAS* (et des autres gènes cibles) sera hautement évocatrice d'adénocarcinome (les valeurs diagnostiques de la biopsie ont été grandement amélioré surtout aux dépens de la valeur prédictive négative). Ceci évitera de nouvelles investigations et biopsies et permettra une prise en charge adaptée plus rapide (18,22,24,25).

Donc, il est dommage qu'à l'heure actuelle, cette approche ne soit pas généralisée alors que le diagnostic moléculaire est étendu dans toute la France pour beaucoup de cancers (côlon, poumon, lymphomes, leucémie, sarcomes...) et ce à partir des plateformes régionales de génétique somatique des tumeurs.

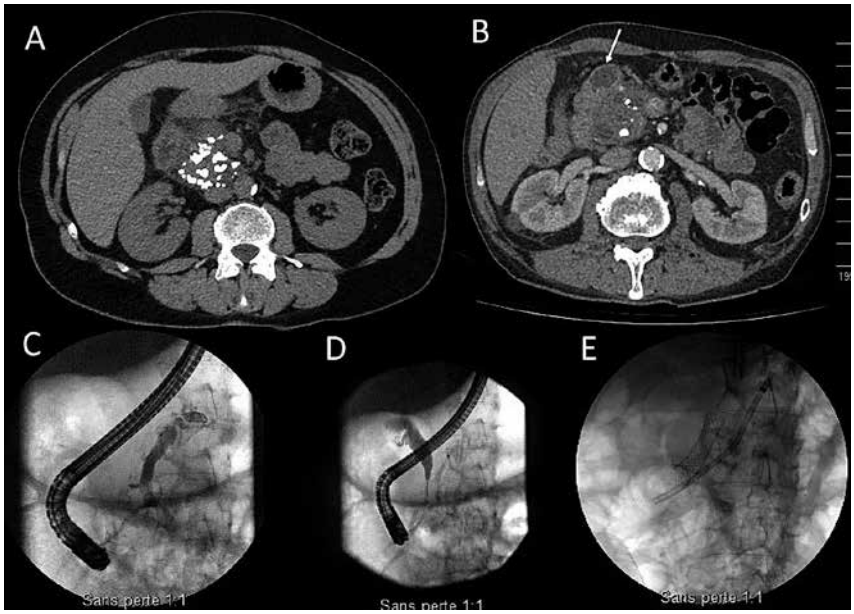
Diagostics différentiels entre pcc et cancer

La forme pseudo tumorale des PCC est une entité à part et de définition assez floue. Cet adjectif est souvent associé aux formes auto-immunes dont la présentation initiale sur le plan radiologique correspond à une augmentation diffuse ou localisée du volume de la glande pancréatique associée à une perte de la lobulation. Cet aspect est mis en évidence avant un traitement spécifique, la corticothérapie, qui disparaît avec lui.

On regroupe en fait sous le terme de PCC pseudo tumorale toutes les formes de PCC présentant une hypertrophie tissulaire et/ou kystique localisée ou diffuse du parenchyme pancréatique. Cet aspect va nécessiter la réalisation d'investigations complémentaires comme la pratique d'une EE avec cytoponction et biologie moléculaire si possible. En effet le principal diagnostic différentiel de cette entité est celui de l'adénocarcinome pancréatique (15,18).

Sur le plan clinique une PC pseudo tumorale présente les mêmes manifestations cliniques qu'une PCC classique sauf qu'il peut y avoir des signes d'occlusion haute par sténose duodénale d'une forme pseudo-tumorale céphalique (figure 3). En revanche, sur le plan radiologique sera observé un aspect de masse pancréatique. Pour retenir le diagnostic de PCC pseudo tumorale il faudra suivre le patient et la masse pancréatique en programmant un suivi clinique, et biologique voire en réitérant les prélèvements histologiques par EE en cas de doute sur le diagnostic. Rappelons que ce prélèvement devra se faire à distance de toute poussée inflammatoire, c'est-à-dire de pancréatite aiguë.

Figure 3 : Aspects en TDM et CPRE de pancréatites pseudo-tumorales associées au non avec une pancréatite para-duodénale



A : TDM de pancréatite pseudo-tumorale classique avec hypertrophie céphalique pancréatique calcifiée.

B : TDM de pancréatite pseudo-tumorale avec pancréatite para-duodénale (la flèche blanche désigne le kyste dans le paroi duodénale).

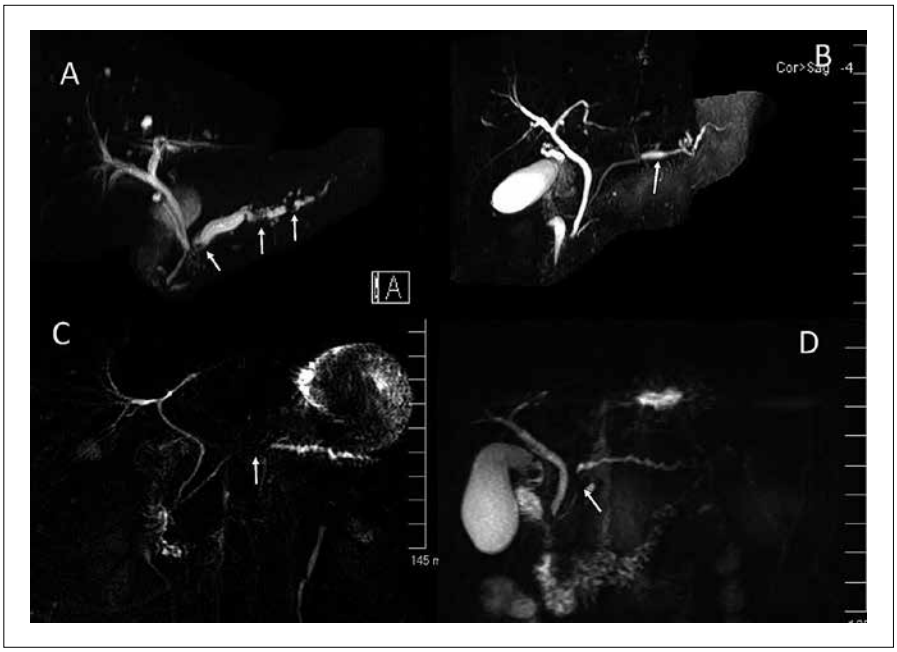
C, D, E : CPRE chez le patient présenté en B : C : opacification du canal de Wirsung dilaté en amont d'une sténose céphalique, D : opacification de la voie biliaire principale avec sténose régulière effilée de pancréatite chronique, E : mise en place de deux prothèses, une dans la voie biliaire et une dans le canal pancréatique principal.

La pancréatite para-duodénale regroupe actuellement les anciennes entités telles que la dystrophie kystique de la paroi duodénale sur pancréas aberrant, la pancréatite du sillon duodéno-pancréatique, le kyste duodénal périampullaire, myomatose ou l'hamartome du duodénum. Il s'agit le plus souvent d'hommes, volontiers alcooliques et tabagiques qui présente en association une PCC dans 60 à 80 % des cas mais la pancréatite para-duodénale peut aussi survenir en l'absence de co-facteurs exogènes ou locaux (souvent chez les femmes en dehors de toute consommation d'alcool et de tabac). Sur le plan physio-pathologique, elle serait en rapport avec la présence de tissu pancréatique aberrant dans la paroi duodénale. Ce tissu, siège d'une inflammation volontiers accélérée par l'alcool et le tabac va être responsable au niveau du duodénum, plus précisément au voisinage de la papille accessoire : d'une inflammation, de fibrose et d'une dilatation kystique pouvant aller jusqu'à 3 cm de diamètre. On va observer ces phénomènes inflammatoires au niveau du cadre duodénal voire sur la tête du pancréas, au niveau de la jante avec possibilité de sténose du canal principal, du cholédoque et de la lumière duodénale (figure 3). Cette affection s'associe essentiellement à la PCC alcoolique (27).

Sur le plan clinique, le patient va présenter un syndrome douloureux abdominal de type pancréatique qui va s'associer à un syndrome occlusif avec des nausées, des vomissements ou une sensation de pesanteur épigastrique évoquant une obstruction duodénale.

L'imagerie est essentiellement dominée par le scanner (TDM) et l'IRM. Elle permet d'objectiver : un épaississement pariétal du deuxième duodénum sur son versant pancréatique, la présence d'une à plusieurs images kystiques à l'intérieur du sillon et dans la paroi duodénale, des lésions de type « pancréatite chronique » sur la tête du pancréas avec fibrose (caractérisée par un rehaussement tardif duodéno-pancréatique après injection de produit de contraste), calcifications et pseudokystes. D'autres signes peuvent être associés comme : densification de la graisse péri-céphalique pancréatique en cas de poussée de pancréatite aiguë localisée à la gouttière duodéno-pancréatique, sténose duodénale

Figure 4 : Cholangiopancréatographie IRM montrant différents aspects de diagnostics difficiles et différentiels



A : pancréatite chronique classique avec multiples calculs du canal de Wirsung (flèches blanches).

B : TIPMP du canal principal localisée au corps, le canal de Wirsung d'aval est normal.

C et D : pancréatite chronique développées en amont d'un obstacle adénocarcinomateux (flèches blanches).

avec ou sans distension gastrique, épanchement liquidien péri-duodénal, adénomégalies loco-régionales. L'EE (avec ou sans cytoponction) jouera un rôle clé à la fois dans le diagnostic positif et différentiel. Ainsi l'examen permettra de décrire un épaississement duodénal bien distinct du parenchyme pancréatique adjacent (qu'il soit normal ou inflammatoire dans le cas respectivement d'une forme pure ou diffuse). La cytoponction sera à réaliser pour éliminer le diagnostic différentiel avec un adénocarcinome céphalique pancréatique ou avec une TIPMP volontiers dégénérée.

En effet, il s'agit de patients porteurs d'une PCC et la symptomatologie est difficile à attribuer à l'une au l'autre des affections. De même l'imagerie devra être relue par des radiologues avertis pour faire la part de kystes duodénaux, de pseudo-kystes céphaliques, d'une inflammation de la jante, voire du développement d'un adénocarcinome céphalique pancréatique empruntant lui-même les symptômes des deux autres affections comme la sténose duodénale,

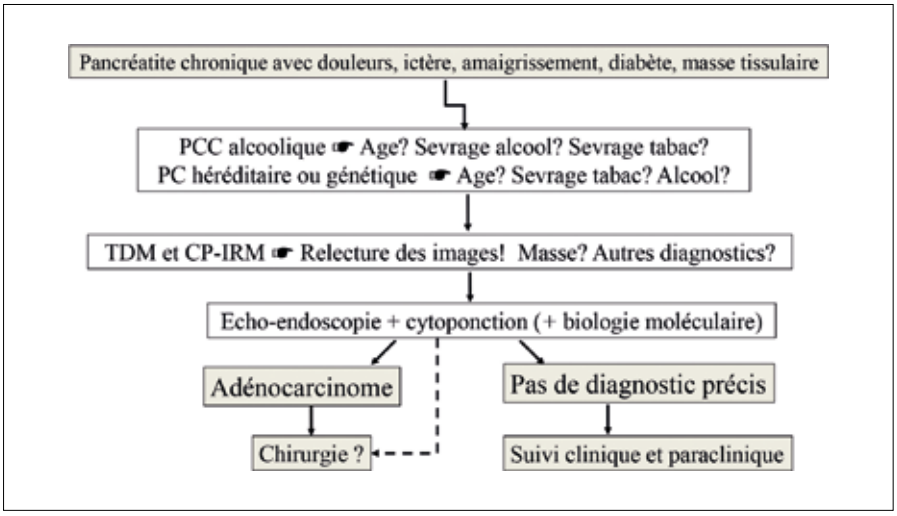
La pancréatite chronique obstructive est une forme avec développement d'authentiques lésions de PCC en amont d'un obstacle qui peut être tumoral comme l'adénocarcinome pancréatique primitif, un carcinome endocrine, une TIPMP du canal principal, un ampullome Vatérien. D'autres obstacles sont aussi possibles comme une sténose de la papille accessoire sur pancréas divisum, sténose du canal de Wirsung post-traumatique ou post-pancréatite aiguë grave avec déconnexion du canal pancréatique principal. Dans tous les cas, l'imagerie doit être bien analysée et éventuellement refaite si les coupes, les incidences, les temps d'injection du produit de contraste sont insuffisants. L'EE avec cytoponction et biologie moléculaire prend ici aussi tout son sens et sa place (4) (figure 4).

Synthèse sur la conduite à tenir diagnostique

le contexte, l'étiologie, les signes cliniques particuliers et la surveillance étroite avec un vigilance accrue font partie des éléments cliniques importants. L'imagerie ne fera pas l'économie de la séquence TDM, CP-IRM et EE avec cytoponction (et biologie moléculaire) pour faire la part de l'inflammation et d'un éventuel adénocarcinome (Algorithme présenté dans la figure 5).

Dans tous ces cas difficiles, Il sera enfin indispensable de discuter des dossiers des patients au cours de réunion de concertation multi disciplinaire, si possible de pancréatologie, afin de faire la part des choses sur le plan diagnostic, thérapeutique et surtout des suites à donner si une décision n'est pas prise ou si le diagnostic est incertain. En effet, c'est parfois l'évolution et le temps qui aident à résoudre la solution surtout si les dossiers sont examinés à proximité de poussées inflammatoires dont les lésions vont « brouiller les pistes » entre « inflammation et tumeur vraie ». Le délai de surveillance et les modalités sont importants pour ne pas « laisser passer » une cause curable et/ ou opérable.

Figure 5 : Algorithme de prise en charge diagnostique en cas de suspicion de cancer développé sur pancréatite chronique alcoolique ou héréditaire



En fin de séquence de toutes ces investigations, la chirurgie d'exérèse fera partie de l'approche finale au moindre doute afin de traiter éventuellement une lésion adénocarcinomateuse à un stade curable (figure 5).

Peut-on dépister un cancer du pancréas développé sur pancréatite chronique ?

pour ce qui est de la PCC alcoolique, la faible fréquence de survenue d'un adénocarcinome n'impose pas à ce jour une attitude de dépistage systématique quel que soit le stade de la maladie. Néanmoins, encore une fois, au moindre doute une surveillance rapprochée à la fois clinique et radiologique (voire EE) s'impose.

Dans ce cadre spécifique de pancréatite héréditaire due à la mutation du gène *PRSS1*, il est recommandé de réaliser un dépistage du cancer à partir de 40 ans. Ce dépistage annuel doit être réalisé dans des centres experts. La CP-IRM est l'examen de référence car non irradiant mais peut être complétée par une TDM si l'IRM est techniquement défaillante (mouvements du patient, pancréas très atrophique d'analyse difficile) ou par l'EE en cas d'absence de calcifications. En effet cette dernière est la technique la plus sensible pour la détection des petites lésions. Elle peut être proposée aussi en alternance avec l'IRM. En cas d'anomalie la surveillance doit être répétée tous les trois à six mois *(cf. Protocole national de Diagnostic et de Soins à https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225352/fr/pancreatite-chronique-hereditaire)*. En revanche, le dosage des marqueurs tumoraux ACE et CA 19-9 n'est pas recommandé dans ce suivi. En dehors de la pancréatite héréditaire, il n'existe pas de recommandations consensuelles quant au dépistage de l'adénocarcinome dans les PCC associées à d'autres mutations. Le dépistage sera à discuter en cas de signes morphologiques de PCC et selon l'existence de facteurs de risque d'adénocarcinome associés (diabète, tabac, obésité, antécédent familial d'adénocarcinome du pancréas au premier degré...).

Conclusion

Même si cet évènement est rare, le développement d'un cancer sur pancréatite chronique doit rester à l'esprit du clinicien en particulier dans le cadre d'une PCC dont les signes cliniques évoluent (avec notamment un intervalle temporel sans symptôme) et deviennent « inquiétants » : douleurs solaires, amaigrissement, déséquilibre d'un diabète, ictère. L'imagerie est d'interprétation difficile et doit faire l'objet de relecture attentive. Au moindre doute, l'échoendoscopie avec ponction devra cibler des zones suspectes en s'aidant parfois de la biologie moléculaire (recherche de la mutation de l'oncogène *KRAS*). Dans le cadre de la pancréatite chronique héréditaire par mutation de *PRSS1*, une surveillance annuelle par IRM est recommandée (en alternance avec l'échoendoscopie en l'absence de calcifications). La surveillance systématique des pancréatites chroniques d'autres causes n'est pas recommandée.

Références

1. Hegyi P, Párniczky A, Lerch MM, *et al.* Working Group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. International Consensus Guidelines for Risk Factors in Chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. Pancreatology. 2020;20:579-585
2. Singh VK, Yadav D, Garg PK, *et al.* Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. JAMA. 2019;322:2422-2434
3. Levy P, Ruszniewski P, Bernades P. Histoire naturelle de la pancréatite chronique alcoolique. Gastroenterol Clin Biol 2000;24: 725-41.
4. Buscail I, Bournet B, Muscari F, *et al.* Traité de Pancréatologie, Elsevier 2021, 69-97.
5. Rebours V, Vullierme MP, Hentic O, *et al.* Smoking and the course of recurrent acute and chronic alcoholic pancreatitis: a dose-dependent relationship. Pancreas 2012; 41:1219-24.
6. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Defining the role of smoking in chronic pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9:196-7.
7. Karlson BM, Ekbom A, Josefsson S, *et al.* The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? Gastroenterology 1997; 1 3: 587-92.
8. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, *et al*. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. N Engl J Med 1993; 328: 1433-7.
9. Rebours V, Couvelard A, Colnot N, *et al.* Pancreatic lesions of dysplasia (PanIN) are observed in hereditary pancreatitis: a pathological study. Gastroenterology 2008;134:A-697
10. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, *et al.* The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. Gut 2009; 58: 97-103.
11. Culetto A, Bournet B, Buscail L. Clinical profile of cannabis-associated acute pancreatitis. Dig Liver Dis. 2017;49:1284-1285.
12. Muller N, Sarantitis I, Rouanet M, *et al*. Natural history of SPINK1 germline mutation related-pancreatitis. EBioMedicine 2019 ; 48 : 581-591.
13. Cazacu IM, Farkas N, Garami A, *et al.* Pancreatitis-Associated Genes and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. Pancreas 2018 ; 47 : 1078-1086.
14. Hamoir C, Pepermans X, Piessevaux H, *et al.* Clinical and Morphological Characteristics of Sporadic Genetically Determined Pancreatitis as Compared to Idiopathic Pancreatitis: Higher Risk of Pancreatic Cancer in CFTR Variants. Digestion 2013; 87 : 229-39.
15. Téllez-Ávila FI, Villalobos-Garita A, Giovannini M, *et al.* Follow-up of patients with pseudotumoral chronic pancreatitis: outcome and surveillance. World J Gastroenterol. 2014;20:8612-6.
16. Grassia R, Imperatore N, Capone P, Cereatti F, *et al.* EUS-guided tissue acquisition in chronic pancreatitis: Differential diagnosis between pancreatic cancer and pseudotumoral masses using EUS-FNA or core biopsy. Endosc Ultrasound. 2020;9:122-129.
17. Ardengh JC, Lopes CV, Campos AD, *et al.* Endoscopic ultrasound and fine needle aspiration in chronic pancreatitis: differential diagnosis between pseudotumoral masses and pancreatic cancer. JOP.2007;8:413-21
18. Bournet B, Souque A, Senesse P *et al.* Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy coupled with KRAS mutation assay to distinguish pancreatic cancer from pseudotumoral chronic pancreatitis. Endoscopy. 2009;41:552-7.
19. Gheonea DI, Streba CT, Ciurea T, *et al.* Quantitative low mechanical index contrast-enhanced endoscopic ultrasound for the differential diagnosis of chronic pseudotumoral pancreatitis and pancreatic cancer. BMC Gastroenterol. 2013 Jan 3;13:2.

20. Săftoiu A, Iordache SA, Gheonea DI, *et al.* Combined contrast-enhanced power Doppler and real-time sonoelastography performed during EUS, used in the differential diagnosis of focal pancreatic masses (with videos). Gastrointest Endosc. 2010;72:739-47.

21. Iglesias-Garcia J, Domínguez-Muñoz JE, Castiñeira-Alvariño M, *et al.* Quantitative elastography associated with endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis. Endoscopy. 2013;45:781-8.

22. Buscail L, Bournet B, Cordelier P. Role of oncogenic KRAS in the diagnosis, prognosis and treatment of pancreatic cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17:153-168.

23. Bournet B, Muscari F, Buscail C *et al.* KRAS G12D Mutation Subtype Is A Prognostic Factor for Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. Clin Transl Gastroenterol. 2016;7:e157.

24. Bournet B, Selves J, Grand D, *et al.* Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy coupled with a KRAS mutation assay using allelic discrimination improves the diagnosis of pancreatic cancer. J Clin Gastroenterol. 2015;49:50-6.

25. Bournet B, Gayral M, Torrisani J, *et al.* Role of endoscopic ultrasound in the molecular diagnosis of pancreatic cancer. World J Gastroenterol. 2014;20:10758-68.

26. Bournet B, Pointreau A, Souque A *et al.* Gene expression signature of advanced pancreatic ductal adenocarcinoma using low density array on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration samples. Pancreatology. 2012;12:27-34.

27. Buscail E, Buscail L. La pancréatite paraduodénale. Hépato-Gastro & Oncologie Digestive. 2019;26:332-342.

6.

Les six points forts

- La pancréatite chronique est un facteur de risque d'adénocarcinome en particulier en cas de pancréatite héréditaire due à la mutation du gène *PRSS1*.
- Un cancer sur pancréatite chronique doit être suspecté devant des signes d'alerte peu spécifiques : douleurs solaires, amaigrissement, ictère, diabète déséquilibré.
- L'imagerie doit comporter scanner pancréatique dédié, cholangiopancréatographie IRM et échoendoscopie avec cytoponction couplée à la biologie moléculaire (recherche mutation K ras).
- Les diagnostics différentiels de l'adénocarcinome développé sur PC sont la pancréatite para-duodénale et la pancréatite pseudo-tumorale.
- Il faut toujours rechercher un cancer en aval d'un aspect de pancréatite chronique focale.
- Le dépistage systématique du cancer n'est indiqué qu'en cas de pancréatite chronique héréditaire et doit être effectué dans un centre expert, avec alternance annuelle IRM et échoendoscopie.

Insuffisance pancréatique exocrine : diagnostic et prise en charge

Makougang Ginette FOTSING

Service d'Endocrinologie Diabétologie et Métabolisme
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois - Mont Paisible 18 - 1011 LAUSANNE
makougang.fotsing@chuv.ch

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître le tableau clinique évocateur
- Connaître les méthodes diagnostiques
- Connaître les autres causes en dehors de la pancréatite chronique
- Connaître les conséquences métaboliques
- Savoir la traiter

LIEN D'INTÉRÊTS

Pas de lien d'intérêt en relation avec cet article.

MOTS-CLÉS

Insuffisance pancréatique exocrine, élastase fécale, extraits pancréatiques.

ABRÉVIATIONS

IPE : insuffisance pancréatique exocrine
EP : extraits pancréatiques
CCK : cholécystokinine
EF : élastase fécale

Introduction

L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) se définit comme une altération de la production d'enzymes digestives pancréatiques et/ ou de leur utilisation dans le processus de dégradation des macronutriments apportés par l'alimentation. Il en résulte une malabsorption digestive responsable d'une malnutrition énergético-protéique et de carences en micronutriments, causant à terme une augmentation de la survenue de complications, une altération de la qualité de vie et une baisse de la survie des patients atteints (1).

Les mécanismes de survenue d'une IPE sont multiples, et ne se limitent pas à la réduction du parenchyme pancréatique ou à l'obstruction canalaire. La chirurgie pancréatique, la pancréatite chronique et la mucoviscidose sont les principales pourvoyeuses d'IPE, mais celle-ci peut aussi être présente dans de nombreuses autres situations extra-pancréatiques. Malgré la disponibilité de tests simples et de traitements peu coûteux, l'IEP est encore fréquemment sous-diagnostiquée et sous traitée, y compris parmi les spécialistes (2). Son caractère longtemps asymptomatique, la paucité des symptômes et la survenue tardive des complications sont des facteurs pouvant expliquer ce défaut de prise en charge. Le diagnostic repose sur une corrélation entre contexte clinique, manifestations biologiques et résultats des tests fécaux, qui peuvent parfois être mis en défaut. La prise en charge médicamenteuse de l'IPE repose sur les extraits pancréatiques (EP), dont les recommandations d'usage divergent entre sociétés savantes. La prise en charge diététique est également primordiale pour lutter contre la dénutrition et ses complications. Pour un bon usage des extraits pancréatiques et une efficacité thérapeutique optimale, il est important de comprendre les mécanismes physiologiques qui sous-tendent l'activité enzymatique du pancréas.

Physiologie de la sécrétion pancréatique exocrine

Les cellules pancréatiques à fonction exocrine représentent plus de 90 % du volume total de la glande et produisent environ 1,5 litre de liquide par jour. Le suc pancréatique est composé des sécrétions de 2 groupes cellulaires : les cellules acinaires qui produisent les enzymes pancréatiques (lipase, amylase et protéases, dont l'élastase) et les cellules ductales qui sécrètent l'eau et les électrolytes. Ces dernières possèdent de nombreux transporteurs ioniques (dont la protéine CFTR, responsable de l'excrétion de Chlore) (3).

La régulation de la sécrétion pancréatique est sous dépendance de 2 hormones principales :

- La plus puissante est la cholécystokinine (CCK), dont la synthèse par des cellules du duodénum et du jéjunum proximal est induite par l'arrivée d'acides gras et d'acides aminés dans la lumière intestinale. Elle circule *via* la microvascularisation locorégionale, jusqu'à ses récepteurs situés au niveau de la vésicule biliaire et du pancréas. Elle stimule les secrétions pancréatiques et biliaires *via* une action sur les cellules nerveuses de ces organes, et elle favorise également la croissance pancréatique (4).

- La secrétine est produite par les cellules S du duodénum à la suite de l'afflux de chyme acide provenant de l'estomac. Elle stimule la sécrétion de bicarbonates par les cellules ductales *via* notamment une augmentation de la concentration de l'AMP cyclique (AMPc) intracellulaire.

La lipase pancréatique (ou triglycéride ester hydrolase) est l'enzyme-clé de la dégradation lipidique. En présence de son co-facteur également excrété par le pancréas et activé par la trypsine, elle hydrolyse les triglycérides, libérant 2 acides gras libres et un monoglycéride. La lipase a un pH optimal d'activité compris entre 6 et 8, et est rapidement inactivée en milieu acide. Son action est facilitée par la solubilisation des triglycérides en micelles sous l'action des sels biliaires. Le pancréas produit également la phospholipase A2 et la carboxyester hydrolase qui sont responsables de l'hydrolyse des phospholipides (4,5).

Les protéases pancréatiques se classent en 2 catégories, les endopeptidases (trypsine, chymotrypsine et élastase), qui clivent les protéines en petits peptides qui seront à leur tour clivées par les exoprotéases. Elles sont produites sous forme de pro-protéases pour éviter l'autophagie pancréatique. L'activation du trypsinogène en trypsine par l'entérokinase située au pôle apical des entérocytes duodénaux entraîne une réaction en cascade qui conduit à l'hydrolyse des protéines en acides aminés et oligopeptides, qui seront absorbés en site jéjunal. Contrairement aux triglycérides, dont l'absorption dépend entièrement de la sécrétion pancréatique de lipase, les protéines peuvent soit être hydrolysées par d'autres protéases du tube digestif, soit traverser directement la bordure entérocytaire sous forme d'oligopeptides *via* des transporteurs spécifiques (6).

Le pancréas joue également un rôle important dans la digestion des hydrates de carbone, *via* l'alpha-amylase pancréatique. Avec l'amylase salivaire, elle contribue pour près de 50 % à la transformation de l'amidon en oligosaccharides.

La sécrétion hydro électrolytique du pancréas a pour fonction de neutraliser l'acidité du suc gastrique post-pylorique, et d'élever le pH de la lumière intestinale afin de favoriser une activité optimale des enzymes pancréatiques et des sels biliaires. Alors que les taux de sodium, potassium et calcium du suc pancréatique restent relativement stables, la concentration en bicarbonate augmente significativement jusqu'à atteindre 5 fois celle du plasma sanguin lorsque le débit sécrétoire s'élève en postprandial (4).

Présentation clinique

La prévalence globale de l'IPE en population générale n'est pas connue. Dans une étude allemande de 2005, elle a été estimée à 11,5 % chez 914 patients de plus de 50 ans asymptômatiques consultant chez un médecin généraliste (7). La plupart des données épidémiologiques proviennent de cohortes de patients suivis pour des pathologies à risque d'IPE (mucoviscidose, pancréatite chronique ou chirurgie pancréatique). Cependant, même dans ces populations sélectionnées, les données sont disparates avec des intervalles de prévalence allant de 30 à 90 % en fonction de la méthode diagnostique considérée (diarrhée, stéatorrhée, test fécal, consommation d'extraits pancréatiques, ...) (8).

L'une des difficultés dans le diagnostic d'insuffisance pancréatique exocrine pourrait être expliquée par la variabilité des symptômes et leur caractère aspécifique. La classique stéatorrhée, définie comme l'émission de selles huileuses, malodorantes, flottantes, ne survient que lorsque la sécrétion de lipase chute en dessous de 5 à 10 % de son taux habituel (9). Une diarrhée (avec ou sans stéatorrhée) n'est retrouvée que chez 38 % de patients atteints de pancréatite chronique avec IPE confirmée (10). Limiter la recherche d'une IPE aux patients présentant une diarrhée ou une stéatorrhée peut donc conduire à un sous-diagnostic fréquent. D'autres troubles digestifs, le plus souvent aspécifiques, peuvent être induits par une insuffisance pancréatique exocrine. On peut citer : les douleurs abdominales, le ballonnement, l'incontinence fécale. Une anomalie de la sécrétion pancréatique et/ou une élastase fécale basse a été mise en évidence chez 14 à 25% de patients consultant pour des symptômes dyspeptiques, dans des études de cohorte (11). Enfin, nombre de patients sont asymptomatiques et le diagnostic d'IPE sera fait lors de l'exploration d'une perte de poids inexpliquée, d'une carence en micronutriments ou après la survenue d'une fracture ostéoporotique. Par conséquent, le dépistage d'une IPE doit être effectuée chez tous les patients présentant une pathologie pancréatique ou extra pancréatique à risque, et également lors de l'exploration de troubles fonctionnels digestifs inexpliqués.

Causes de l'insuffisance pancréatique exocrine

Plusieurs mécanismes peuvent contribuer à la survenue d'une IPE (8) :

- Une altération qualitative ou quantitative de la production pancréatique (mucoviscidose, chirurgie de réduction de la masse pancréatique) ;
- Un défaut de transport des enzymes pancréatiques jusqu'à la lumière duodénale (tumeur obstructive, dérivation wirsungo-jéjunale) ;
- Une altération des signaux de stimulation de la sécrétion pancréatique (pathologies duodénales, vagotomie) ;
- Un mélange inadéquat entre les enzymes et le bol alimentaire issu de l'estomac (dyssynergie post-chirurgie œso-gastrique).

Ces mécanismes peuvent être combinés, notamment en cas de pancréatite chronique où coexistent un défaut de production secondaire à la fibrose du parenchyme et la présence de calcifications obstruant le canal pancréatique principal.

Les causes pancréatiques

La pancréatite chronique est l'une des principales causes d'IPE chez l'adulte, avec une incidence estimée à 5-10 personnes pour 100 000 habitants. Elle se caractérise par des phénomènes fibro-inflammatoires conduisant à une destruction du parenchyme et à une atrophie pancréatique (9). Une IPE a été rapportée chez 60 % de patients atteints de pancréatite chronique après une dizaine d'années d'évolution. Elle est plus fréquente en cas d'étiologie alcoolique, de tabagisme et d'âge élevé au diagnostic (12,13).

Une insuffisance pancréatique exocrine peut également survenir dans les suites d'un épisode de pancréatite aiguë. Dans une méta-analyse récente du *Dutch Pancreatitis Group*, la prévalence globale de survenue d'une IPE après pancréatite aiguë était de 27 %. L'étiologie alcoolique, le caractère nécrosant ou récidivant de la pancréatite aiguë étaient associés à un risque accru d'IPE. Il est à noter que pour un certain nombre de patients, cette IPE était transitoire (14). Certaines sociétés savantes préconisent en cas de pancréatite aiguë sévère un *testing* de la fonction exocrine pancréatique (15), voire une supplémentation systématique (16).

Par un mécanisme aisément compréhensible de réduction de la masse cellulaire active, les résections pancréatiques sont souvent pourvoyeuses d'IPE. La duodénopancréatectomie céphalique (surtout si elle est réalisée sans conservation du pylore) a le taux le plus élevé d'IPE postopératoire, de 56 à 98 % selon les séries, *vs*. 12 à 80 % après splénopancréatectomie caudale. Une anastomose pancréatico-jéjunale est moins pourvoyeuse d'IPE par rapport à une anastomose pancréatico-gastrique, qui favorise l'inactivation enzymatique (17). En cas de chirurgie pour tumeur bénigne, une énucléation et l'absence de pancréatite chronique sous-jacente sont des facteurs limitant la survenue d'une IPE post-opératoire (18).

L'insuffisance pancréatique exocrine est un des facteurs contribuant à la dénutrition des patients atteints de cancer du pancréas. Sa sévérité a été décrite comme un facteur de risque de mortalité dans une étude observationnelle portant sur 194 patients atteints d'adénocarcinome du pancréas non résécable (19). Présente chez 32 à 53 % des patients au diagnostic, elle est plus fréquente lorsque la tumeur est localisée dans la tête du pancréas, et en cas d'ictère. Chez les patients ayant une tumeur non résécable, la fonction pancréatique décroît avec le temps, d'environ 10 % par mois (20). Sa prise en charge est associée à une amélioration de la qualité de vie, une diminution de la stéatorrhée et une augmentation de la survie globale (19).

Les atteintes auto-immunes du pancréas peuvent induire une IPE par défaut de production ou par obstruction canalaire, bien que les données de la littérature dans ces pathologies soient plus disparates. Plus fréquente en cas de PAI de type 1, l'IPE a aussi été retrouvée dans les atteintes pancréatiques de maladies auto-immunes telles que les MICI ou le syndrome de Goujerot-Sjogren (8,21).

La mucoviscidose est la maladie génétique la plus fréquente en Europe. Elle se développe suite à une mutation sur le gène codant pour la protéine CFTR et se caractérise par une obstruction des canaux pancréatiques par des sécrétions hypervisqueuses, conduisant à une fibrose et une involution pancréatique progressive. L'altération de la fonction pancréatique est fréquente et sa sévérité dépend du génotype. La prévalence de l'IPE est plus élevée en cas de mutations entraînant une absence de protéine fonctionnelle, par rapport aux mutations entrainant une protéine partiellement fonctionnelle ou rapidement dégradée. La mutation *delta* F 508 (la plus fréquente) entraîne une IPE sévère dans près de 100 % des cas lorsqu'elle est homozygote et dans 72 % des cas lorsqu'elle est hétérozygote. La prévalence de l'IPE chute à 30 % pour les autres mutations (22).

Les causes extrapancréatiques

De même que les patients atteints de pancréatite chronique peuvent développer un diabète dit de type III, les pathologies ciblant les cellules du pancréas endocrine sont susceptibles d'avoir un impact sur l'intégrité de la production acinaire. Dans l'atteinte auto-immune du diabète de type 1, les altérations morphologiques et histologiques du pancréas sont fréquentes, avec une inflammation et une destruction parenchymateuse pancréatique progressive (21,23). Une IPE sévère est retrouvée chez 11 à 30 % des patients diabétiques de type 1, surtout chez les patients devenus adultes (24). Les hypothèses physiopathologiques incluent une baisse de l'action trophique des hormones pancréatiques (insuline, somatostatine), une altération de la stimulation par neuropathie, une extension de la destruction auto-immune aux cellules exocrines. Chez le sujet diabétique de type 2, un mauvais contrôle glycémique, des doses élevées d'insuline et un diabète ancien sont des facteurs associés à la survenue d'une IPE. Cependant, la prévalence de l'IPE dans cette population a souvent été obtenue *via* la réalisation de tests indirects, dont plusieurs facteurs non liés à l'IPE peuvent induire des faux positifs (24).

Par diminution de la production de facteurs hormono-stimulants, toute pathologie affectant la structure tissulaire duodéno-jéjunale peut conduire à une IPE. L'atrophie villositaire sévère de la maladie cœliaque induit une nette diminution de la production de cholécystokinine, d'où une réduction de la production pancréatique (25). Cette IPE est en partie responsable de la dénutrition associée à la maladie, et l'adjonction d'une enzymothérapie substitutive peut permettre d'améliorer l'état nutritionnel chez des patients cœliaques nouvellement diagnostiqués. L'insuffisance pancréatique associée à la maladie cœliaque est le plus souvent résolutive sous régime sans gluten, mais ce diagnostic doit toujours être évoqué en cas de persistance des symptômes malgré un régime sans gluten bien conduit, les patients cœliaques ayant un risque accru de pathologie pancréatique (15). Un mécanisme similaire peut être attribué aux atteintes duodénales de la maladie de Crohn, bien que les études de la fonction pancréatique dans cette pathologie soient plus rares et sujettes à de nombreux biais.

Hors pancréatectomie, toutes les interventions chirurgicales ayant un impact sur l'anatomie et/ ou la physiologie gastro-bilio-pancréatique peuvent être responsable d'une IPE (21). Les mécanismes sont souvent multiples : altération de l'innervation pancréatique après-vagotomie, désynchronisation entre arrivée du chyme et production bilio-pancréatique, inactivation enzymatique par modification du pH duodénal, accélération du transit conduisant à un moindre temps de contact entre enzymes et substrat, etc. Parmi elles, la gastrectomie (totale ou partielle) est la chirurgie entraînant une plus grande altération de la digestion pancréatique, de l'ordre de 50 à 92 % des patients selon les études (15). Dans une cohorte de 63 patients suivis après œsophagectomie, une IPE symptomatique a été mise en évidence chez 16 % des patients, dont 90 % d'entre eux ont répondu à une enzymothérapie substitutive (26). La stéatorrhée est un symptôme fréquent après chirurgie bariatrique, spécialement après *by-pass* (27), mais celle-ci faisant partie du mécanisme malabsorptif nécessaire à la perte pondérale, la nécessité d'un traitement de cette

Tableau 1: Causes pancréatiques et extra pancréatiques de l'insuffisance pancréatique exocrine adapté de(1,8,15)

Pathologie		Fréquence	Facteurs favorisant l'IPE
Causes pancréatiques			
Pancréatite chronique		Élevée	
Chirurgie pancréatique	Pancréatectomie totale Pancréatectomie cephalique	Elevée	Anastomose wirsungo gastrique++ *vs* wirsungo-jejunale
	Pancréatectomie caudale	Modérée	
	Autres	Faible	
Pancréatite aiguë sévère		Elevée	Nécrose > 30 % de la glande
Cancer du pancéas (hors chirurgie)		Élevée	Atteinte de la tête du pancréas, ictère
Mucoviscidose		Élevée	Mutation delta F508
Affections auto-immunes du pancréas	PAI	Modérée	Surtout si forme pseudo-tumorale
	Associées à d'autres MAI	Faible	
Syndrome de Shwachman–Diamond		Elevée	
Causes extra-pancréatiques			
Diabète sucré	Type I	Modérée	
	Type II	Faible	
Maladie cæliaque		Modérée	
Chirurgie gastro-intestinale	Gastrectomie	Élevé	Vagotomie
	Œsophagectomie	Modérée	
	Chirurgie bariatrique	Elevée	By-pass gastrique
	Syndrôme de grêle court	Modéré-élevé	Selon anatomie
Maladie de Crohn		Faible	Atteinte proximale, maladie ancienne, résections chirurgicales itératives
Infection VIH		Modéré	
Analogues de la somatostatine		Modéré	
Âge		Faible	

dernière est discutable, et limité aux malabsorptions vitaminiques sévères. De même, en fonction des caractéristiques anatomiques postopératoires, une malabsorption par IPE peut être fréquemment observée chez des patients atteints du syndrome du grêle court.

Certains médicaments peuvent avoir une action sur la fonction et la trophicité pancréatique. L'utilisation prolongée d'analogues de la somatostotatine pour le traitement de tumeurs neuroendocrines a été associée à la survenue d'une IPE chez 24 % dans une étude portant sur 50 patients, avec une majorité de tumeurs jéjuno-iléales et non sécrétantes (28).

Une étude transversale suédoise a mis en évidence une IPE (diagnostiquée par test fécal) chez près de 30 % de patients suivis pour infection VIH sous antirétroviraux (29), sans altération des paramètres nutritionnels. Les ¾ des patients traités à la suite de ce diagnostic ont eu une amélioration des symptômes. Le mécanisme de l'IPE dans cette population n'est pas clair, sachant que la diarrhée est un symptôme fréquent en cas d'infection à HIV.

Comme tous les organes, le pancréas est également affecté par la sénescence. Des études morphologiques ont mis en évidence une réduction du volume et une altération de la structure pancréatique progressive avec l'âge. Une réduction de la sécrétion pancréatique de 30 % a été mise en évidence chez des individus sains de plus de 80 ans après stimulation à la sécrétine, et des taux d'élastase fécale abaissés ont été retrouvés dans des proportions similaires dans d'autres cohortes.

Enfin, certaines maladies génétiques comme le syndrome de Schwachman–Diamond ou le syndrome de Johanson-Blizzard, sont des étiologies plus rares d'IPE qui sont le plus souvent diagnostiquées dans l'enfance chez des patients ayant un contexte familial évocateur.

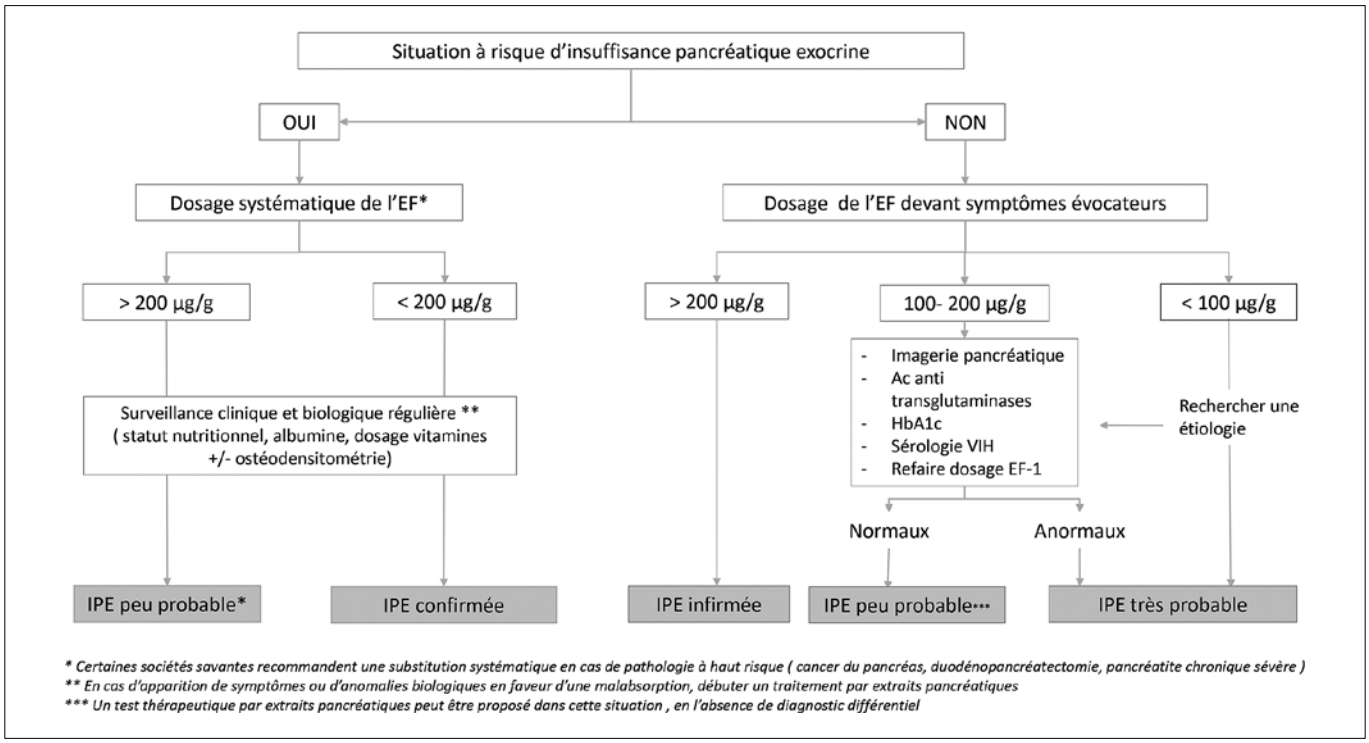
Méthodes diagnostiques

Depuis plusieurs années, la mesure du taux d'élastase fécale (EF) s'est imposée comme étant le test de première intention en cas de suspicion d'insuffisance pancréatique exocrine. En effet, sa réalisation est plus simple que celle de la mesure de la stéatorrhée sur 72 h, et moins invasive que les tests de provocation directe. L'élastase fécale est une protéase pancréatique très peu dégradée lors de son passage intestinal. Elle est retrouvée dans les selles à une concentration 5 fois supérieure à celle du suc pancréatique, stable pendant 1 semaine à température ambiante. Son dosage se fait par test ELISA avec un anticorps polyclonal capturant plusieurs isoformes de l'enzyme, à partir d'un échantillon de selles brutes, et n'est pas affecté par la prise d'extraits pancréatiques ou le type d'alimentation. Le résultat est exprimé en microgrammes/g de selles, et sa concentration peut être abaissée en cas de dilution de l'échantillon par de l'urine, ou lors d'une diarrhée sécrétoire. La sensibilité du test varie en fonction de la sévérité de l'IPE, de 47 % (IPE légère), 67 % (IPE modérée) et 97 % en cas d'IPE sévère (30). Un taux d'EF < 100 µg/g de selle est communément admis pour le diagnostic d'IPE sévère, et un taux > 200 µg/g de selles permet d'éliminer une IPE dans la plupart des situations. Du fait de sa sensibilité à la dilution fécale, l'élastase fécale est d'interprétation délicate en cas de pathologie entraînant une diarrhée d'une autre cause que l'IPE (diabète, maladies inflammatoires intestinales, syndrome de grêle court...). Il est donc important d'interpréter le résultat en fonction de la prévalence de l'IPE dans la situation clinique ayant conduit au dosage, car les études de validation de l'EF ont été conduites chez des patients présentant des IPE avérées. Par exemple, le risque de faux-négatif en cas de dosage > 200 µg/g est de 1 % chez un patient atteint de diarrhée chronique, contre 9 % en cas de pancréatite chronique (30). En l'absence de contexte étayant le diagnostic d'IPE, le dosage doit être répété et si le diagnostic reste incertain, un traitement d'épreuve par extraits pancréatiques peut être débuté (*cf.* figure 1).

Le dosage de la quantité de graisse fécale sur 72 heures est le test de référence pour la confirmation d'une stéatorrhée. Bien qu'il soit de moins en moins utilisé en pratique clinique, il reste le *gold standard* admis dans les essais thérapeutiques concernant les extraits pancréatiques. Le recueil des selles doit avoir lieu sur 3 jours consécutifs afin de s'affranchir des variations liées au transit intestinal. Une réduction des ingesta lipidiques pouvant également fausser le résultat, le patient doit suivre un régime comprenant 100 g de graisses/jour les 3 jours précédant et durant le recueil, par exemple en ajoutant de 50 g de beurre/jour à son alimentation habituelle. L'absorption des graisses étant > 93 %, un résultat > 7 g de graisse/24 h dans les selles est considéré comme pathologique. Cependant, ce test n'est pas spécifique d'une IPE et sa sensibilité est faible en cas d'IPE légère (32). Certaines diarrhées motrices ou sécrétoires, ainsi que la prise de laxatifs peuvent être responsables d'une stéatorrhée, qui en général reste inférieure à 14 g/jour. La nécessité du recueil des selles pendant 3 jours, ainsi que la faible adhésion au régime enrichi en graisses constituent des freins importants à la réalisation de ce test en routine.

La chymotrypsine est une autre protéase pancréatique dont le dosage de l'activité enzymatique est possible dans les selles. L'activité chymotrypsique fécale se dose seule sur un échantillon de selles, ou de façon combinée avec le taux de graisses

Figure 1 : Algorithme diagnostique en cas de suspicion d'insuffisance pancréatique exocrine, adapté de (1,16,31)



sur 72 h. Le résultat est exprimé par gramme de selles et doit être supérieur à 6 UA/g à 25°C. Sa spécificité est moindre que celle de l'élastase pour le diagnostic d'IPE, surtout lorsqu'elle est modérée ce qui en fait un test médiocre pour le diagnostic. Cependant, elle se normalise sous extraits pancréatiques, et peut être utile en cas de persistance de symptômes de malabsorption malgré des doses adaptées (33). Comme pour les dosages fécaux précédents, des faux positifs peuvent être induits par une dilution de l'échantillon de selles en cas de diarrhée aqueuse (32).

Le test respiratoire aux triglycérides marqués ^{13}C est un test non invasif ne nécessitant pas de recueil de selles, et peu influencé par les limitations de ce dernier (34). Il consiste en l'ingestion d'un repas standardisé contenant une quantité connue de triglycérides marqués au Carbone 13. L'hydrolyse de ces triglycérides par la lipase, puis l'oxydation des acides gras en résultant, va entraîner la libération de $^{13}CO2$ dans l'air expiré. Il a une excellente sensibilité et spécificité en cas d'IPE sévère (respectivement 90 et 80 %) mais peut être faussé par d'autres causes de malabsorption des graisses, ou en cas d'augmentation de la quantité de CO_2 expiré (pullulation bactérienne) (35). Il serait une alternative intéressante aux tests fécaux dans le suivi sous traitement, mais n'est actuellement pas disponible en routine en France.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) s'est imposée depuis une décennie comme un des examens-clé de l'exploration du parenchyme et des canaux pancréatiques. L'injection intraveineuse de sécrétine pour stimuler la production pancréatique associée à la réalisation de séquences T2 dynamiques est une technique prometteuse qui présente une bonne corrélation avec la fonction pancréatique exocrine. Cependant, les difficultés techniques d'approvisionnement, ainsi que l'allongement du temps de réalisation et d'interprétation ont limité sa diffusion en radiologie.

Gold standard diagnostique de l'IPE pendant de nombreuses années, les tests directs mesurant le taux d'enzymes pancréatiques (chymotrypsine, lipase, amylase) et de bicarbonates après stimulation par l'administration de sécrétine et/ou de cholécystokinine nécessitent le recueil du contenu duodénal soit par tubage, soit par voie endoscopique. Ils ne sont plus réalisés en pratique clinique du fait de leur caractère invasif et de la difficulté à se procurer des sécrétagogues.

Conséquences métaboliques de l'insuffisance pancréatique exocrine

L'essentiel du déficit en macronutriments secondaire à l'IPE est consécutif à la malabsorption lipidique, les amylases et protéases produites par d'autres organes du tube digestif (glandes salivaires, entérocytes) pouvant longtemps suppléer la baisse de la production pancréatique. Les lipides représentent 30 à 40 % de l'apport énergétique total dans le cadre d'un régime occidental, majoritairement sous forme de triglycérides (120 à 150 g/j). Une IPE, même légère, conduira inévitablement vers un déficit énergétique global, donc vers une dénutrition à moyen ou à long terme.

De plus, selon l'étiologie sous-jacente, d'autres facteurs de dénutrition peuvent s'additionner à la malabsorption, comme la baisse des ingesta liés à la douleur ou à l'anorexie, ou l'augmentation de la dépense énergétique de repos en cas de pancréatite chronique (36), de cancer, ou de mucoviscidose. La majorité des études visant à évaluer l'état nutritionnel ont été réalisées chez des patients porteurs de pathologies à risque, et il existe peu de travaux spécifiquement centrés sur l'IPE. On retrouve une prévalence élevée de la dénutrition dans ces pathologies, de 28-32 % chez les patients atteints de pancréatite chronique à plus de 80 % en cas de cancer du pancréas (15). Il est primordial d'évaluer l'état nutritionnel des patients à risque, indépendamment de la présence ou non d'une IPE. Les outils de *screening* ambulatoires (MUST) ou hospitaliers (NRS-2002) sont nécessaires pour dépister les personnes à risque de dénutrition et comportent une évaluation systématique du poids, de sa cinétique et de celle des ingesta (36).

Au-delà de la baisse de l'IMC, la sarcopénie est un facteur de risque de mortalité et de morbidité reconnu dans la plupart des maladies chroniques. Elle est également associée à un sur risque de complications et de réhospitalisations après chirurgie digestive (37). Dans une cohorte récente de 182 patients atteints de pancréatite chronique, une sarcopénie évaluée par bioimpédancemétrie électrique était présente chez près de 20 % des patients et plus fréquemment chez ceux avec une IPE. Dans cette cohorte, la sarcopénie était associée à une augmentation significative de la mortalité et du nombre d'hospitalisations et à une diminution de la qualité de vie (38). Il est à noter que 74 % des patients sarcopéniques avaient un IMC normal ou élevé. La préservation de la fonction et de la masse musculaire doit être un objectif dans le suivi des patients insuffisants pancréatiques.

La malabsorption liée à l'IPE est également responsable d'une augmentation des carences en micronutriments (10). Elles touchent préférentiellement les vitamines liposolubles (A, D, E, K) et de nombreux case-reports ont été publiés avec des tableaux cliniques variés. La carence en vitamine A est l'une des mieux documentée dans la littérature, avec une prévalence allant de 15 à 35 % selon l'étiologie. Cependant, son impact clinique est souvent limité. La carence en vitamine D est plus fréquente, mais sa prévalence élevée en population générale biaise probablement les résultats. Elle doit toutefois faire l'objet d'une supplémentation systématique en cas de carence pour limiter l'évolution vers l'ostéoporose. La carence en vitamine E est rare, et celle en vitamine K est surtout rencontrée en cas d'obstruction biliaire conjointe. Les manifestations cliniques des carences vitaminiques étant souvent tardives, il est recommandé d'effectuer un monitorage biologique régulier. La supplémentation devra intervenir en cas de carence documentée, une supplémentation systématique à l'aveugle exposant à un risque de toxicité par surdosage (notamment pour la vitamine A) (39). Les carences en vitamines hydrosolubles, en minéraux et en éléments trace sont moins fréquentes, touchant préférentiellement le fer, l'acide folique, le calcium, le magnésium et le zinc. Elles sont surtout dépendantes de l'étiologie sous-

jacente. Cependant, certains auteurs recommandent une supplémentation systématique en Calcium et vitamine D, notamment pour limiter la survenue d'une ostéoporose et d'une oxalurie.

L'ostéoporose est une complication sévère qui concerne près d'un patient sur 4 (40). Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas bien élucidés, mais l'altération du métabolisme phosphocalcique lié à la carence en vitamine D et en calcium et une inhibition de l'ostéogenèse par l'inflammation chronique doivent jouer un rôle dans la baisse de la densité minérale osseuse (41). Par une baisse de l'activité de l'ostéocalcine, la carence en vitamine K (cofacteur de la carboxylation de cette hormone) joue également un rôle dans la baisse de l'ostéosynthèse en cas de d'IPE. Une ostéodensitométrie doit être réalisée systématiquement au diagnostic d'insuffisance pancréatique et chez les patients à haut risque, et répétée au cours du suivi selon les constatations de l'examen initial.

Dans une cohorte de 430 patients atteints de pancréatite chronique et suivis pendant 8 ans, la présence d'une IPE était associée à un surrisque d'évènements cardio-vasculaires (RR 3.67) par rapport à ceux indemnes d'IPE et ce de façon indépendante des autres facteurs de risque (diabète, tabagisme, hypertension artérielle) (42). Une attention particulière doit donc être portée aux antécédents cardiovasculaires des patients en cas d'IPE, les carences nutritionnelles et en micronutriments doivent être corrigées et le contrôle des facteurs de risque être un élément du suivi de ces patients.

Comme dans toutes les pathologies entraînant une malabsorption lipidique, les patients atteints d'IPE sont à risque d'hyperoxalurie entérique. Cette complication non rare de nombreuses pathologies digestives est responsable d'une augmentation des lithiases urinaires et de la survenue de néphropathies, voire d'insuffisance rénal et doit donc être dépistée au cours du suivi. La présence d'une hyperoxalurie a été significativement associée à une IPE sévère et à une altération de la fonction rénale au cours du temps (43), dans une étude de 2017 portant sur des patients atteints de pancréatite chronique et suivis prospectivement.

Prise en charge thérapeutique

En l'absence de malnutrition, les patients doivent avoir une alimentation équilibrée et variée, couvrant leurs besoins quotidiens en calories et en micronutriments. Un régime pauvre en graisses n'est pas recommandé, mais une alimentation riche en fibres est à éviter (> 25g/j) car ces dernières adsorbent les enzymes pancréatiques. En cas de dénutrition, les patients devront avoir un régime hypercalorique et hyperprotéiné, avec un apport journalier de 35 kcal/kg et de 1 à 1.5g/kg de protéines, répartis en 5 à 6 repas. Les objectifs caloriques sont encore plus élevés chez les patients atteints de mucoviscidose qui doivent avoir un apport calorique augmenté de 20 à 50 % par rapport à un sujet sain d'âge et de sexe équivalent (39,44). Il est important que les patients aient des apports journaliers suffisants en calcium et en vitamine D afin de limiter les déficits. Les conseils diététiques devront également être adaptés en fonction de la pathologie sous-jacente, notamment en cas de troubles de la motilité gastro-intestinale après chirurgie digestive, ou de maladie cœliaque. En parallèle, l'arrêt de l'alcool et du tabac sera encouragé. En cas de malabsorption persistante, il peut être conseillé au patient l'utilisation préférentielles de matières grasses riches en triglycérides à chaîne moyenne (TCM), plus facilement hydrolysés par la lipase (16). Mais ces derniers ont un apport énergétique moindre, et souffrent d'une mauvaise palatabilité.

Chez les patients nécessitant une nutrition entérale, l'utilisation préférentielle de mélanges semi-élémentaires avec TCM n'est pas supporté par un niveau de preuve élevé malgré le rationnel physiopathologique. Les recommandations ESPEN concernant les pathologies pancréatiques les réservent aux situations d'intolérance et d'inefficacité des mélanges polymériques standard (39), tandis que dans les guidelines du Royaume-Uni, elles sont considérées comme à utiliser préférentiellement en cas d'IPE (16).

La prise d'extraits pancréatiques constitue l'élément clé de la prise en charge de l'IPE. Elle a une efficacité démontrée sur l'amélioration de la stéatorrhée, des symptômes digestifs et de l'état nutritionnel des patients. La prise d'EP a également été associée à une amélioration de la qualité de vie et à une augmentation de la survie en cas de tumeur pancréatique (19) et de pancréatite chronique (16,45). Les EP doivent donc être prescrits chez tous les patients atteints d'IPE, qu'ils soient symptomatiques ou non.

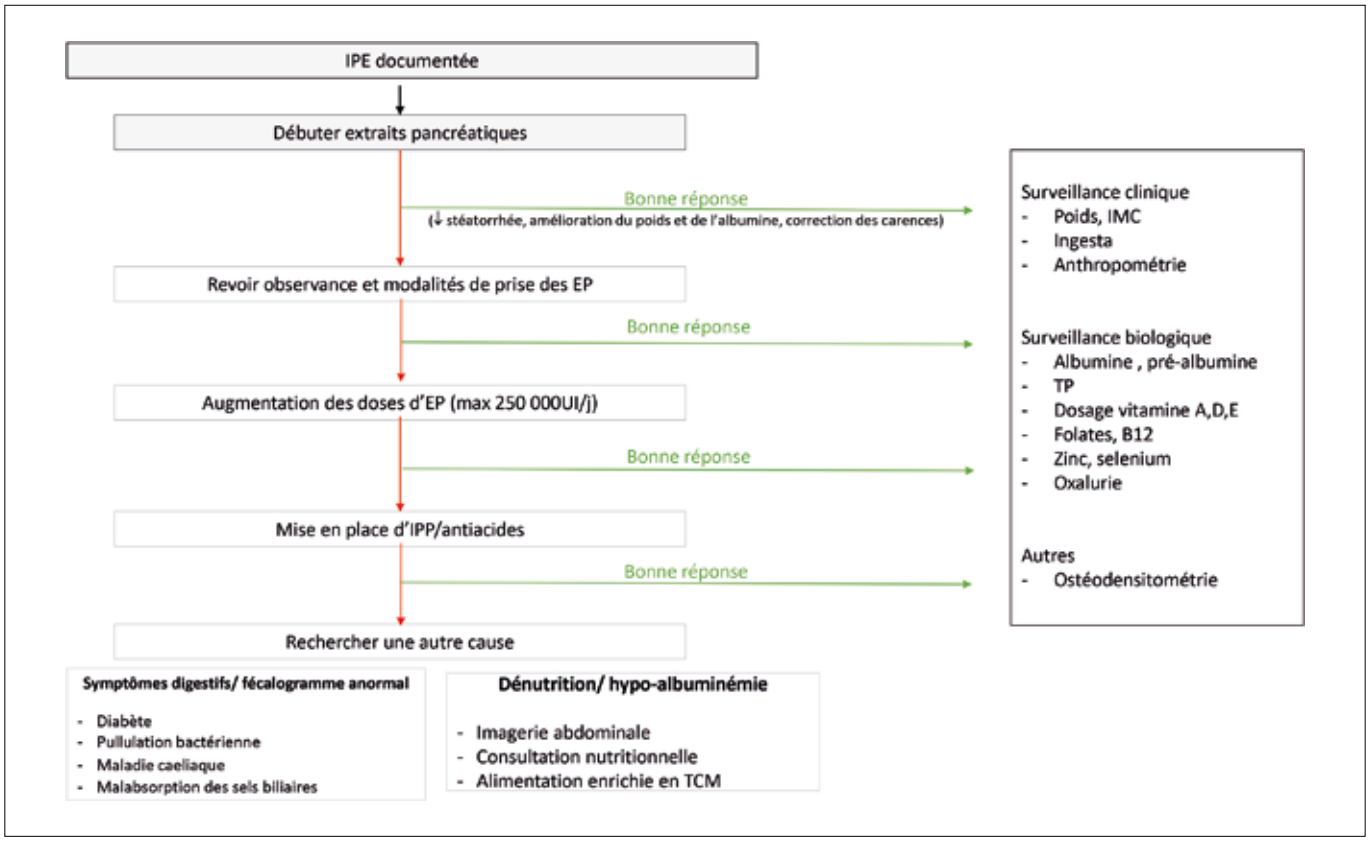
Les extraits pancréatiques commercialisés sont des microgranules gastro-résistants de pancréatine d'origine porcine, conditionnées sous forme libre ou en gélules. Elles contiennent de la lipase, de l'amylase et des protéases, mais la dose est exprimée en unités de lipase. L'enveloppe de la gélule se dissout en quelques minutes dans l'estomac, libérant les granules dont la taille variable entre 1 et 2 mm permet un mélange approprié avec le contenu du bol alimentaire et un passage optimisé au niveau du pylore, entre 30 et 60 minutes après l'ingestion. L'enrobage des granulés étant pH-dépendant, les enzymes sont protégées de la dégradation acide dans l'estomac et libérées au pH intraduodénal (> 5).

Les modalités de prise des EP doivent être correctement expliquées au patient pour optimiser leur action :

- À chaque prise alimentaire contenant des graisses ou des protéines (repas ou collation) ;
- Au milieu et/ou à la fin de la prise alimentaire plutôt qu'avant (46) ;
- Également en cas de prise de suppléments vitaminiques liposolubles ;
- En cas de prise directe de microgranules libres, ne pas les croquer ou les écraser, mais les mélanger à un liquide dont le pH est < 5,5 et se rincer la bouche après ingestion.

Il n'existe pas de corrélation linéaire entre sévérité de l'IPE et posologie des EP à administrer. Il est recommandé de débuter par une dose de 50 000 U par repas et 25 000 U par collation chez les adultes. Chez les enfants, la dose sera de 500/kg/repas chez les enfants de plus de 4 ans et 1 000 U/kg/repas chez les enfants de moins de 4 ans. Ces posologies doivent être augmentées en cas de mucoviscidose et de cancer du pancréas. Les patients peuvent être encouragés à augmenter spontanément leur dose en cas de persistance de la stéatorrhée. En théorie,

Figure 2 : Prise en charge thérapeutique d'une insuffisance pancréatique exocrine, adapté de (31)



il n'existe pas de limite supérieure, la sécrétion pancréatique physiologique chez le sujet sain étant de 360 000 à 900 000 U par repas. Cependant, des cas de fibrose colique ont été décrits chez des enfants atteints de mucoviscidose prenant des hautes doses d'EP (de l'ordre de 20 000 U/kg/jour). La dose quotidienne maximale est autorisée est de 250 000 U chez l'adulte ou 10 000 U/kg chez l'enfant.

En cas de nutrition entérale, les EP seront administrés sous forme de microgranules libres de façon fractionnée au cours de l'alimentation entérale, mélangés à un liquide acide, soit *via* la sonde de nutrition (diamètre de 20 CH minimum), soit avalées par le patient (16,39).

L'évaluation de l'efficacité se base sur la clinique et l'évolution des paramètres anthropométriques et biologiques. En cas de non-réponse, il faut d'abord vérifier le respect de la posologie et/ou des conditions de prise des EP avant d'effectuer une escalade de dose. En effet, le traitement par EP représente un nombre significatif de gélules, à prendre au long cours et une lassitude est inévitable au cours du temps. Dans une étude récente portant sur des patients atteints de cancer du pancréas, seuls 43 % prenaient leurs EP à chaque repas et collation, y compris lorsqu'ils en ressentaient un bénéfice vis-à-vis de leurs symptômes (47). Une réévaluation de la fonction pancréatique par examen de selles peut être indiquée en cas de persistance des symptômes malgré une dose ≥ à 90 000 U /repas.

L'adjonction d'inhibiteurs de la pompe à protons et/ou d'antiacides en même temps que les EP permet d'améliorer l'efficacité en augmentant le pH duodénal, la diminution de la sécrétion enzymatique s'accompagnant souvent d'une diminution de la production en bicarbonates (48).

Après chirurgie gastro-intestinale, une accélération du transit ou un montage de type by-pass peut entraîner une libération des EP au niveau du jéjunum distal, limitant le temps d'action des enzymes et donc une moindre efficacité des microgranules. Il sera donc conseillé aux patients d'ouvrir les gélules et consommer les microgranules libres.

En cas de persistance de la diarrhée ou de la stéatorrhée, des diagnostics différentiels doivent être évoqués comme une pullulation bactérienne du grêle, une malabsorption des sels biliaires ou une giardiase. De même, devant un amaigrissement inexpliqué, une autre cause d'hypercatabolisme sera recherchée comme une néoplasie ou un diabète décompensé chez un patient atteint de pancréatite chronique ou une surinfection broncho-pulmonaire en cas de mucoviscidose (16). Si nécessaire, une enquête diététique poussée devra être réalisée.

Conclusion

Si l'insuffisance pancréatique exocrine est bien décrite et documentée dans les pathologies pancréatiques, l'importance de sa prise en charge correcte reste encore sous-estimée malgré son impact notable sur la morbidité et la mortalité des maladies qui lui sont associées. Elle peut accompagner de nombreuses conditions médicales en dehors de la pancréatite chronique et de la mucoviscidose, qu'il faut savoir identifier. Son diagnostic repose sur le taux d'élastase fécale, dont l'interprétation peut s'avérer délicate en l'absence de pathologie

pancréatique évidente. La prise en charge comprend un suivi clinique et biologique régulier, la prise d'extraits pancréatiques à doses adaptées et le dépistage des complications métaboliques. En cas d'inefficacité, il convient de rechercher une mauvaise compliance ou des modalités de prise inadaptées en première intention, puis un diagnostic différentiel en fonction du contexte clinique.

Bibliographie

1. Dombre V, Schoepfer A, Marx M, Robert M, Godat S, David G (2020). 'Insuffisance pancréatique : insuffisance diagnostique ?', Rev Med Suisse 2020; volume 6. nº 704, 1564-8.

2. Sikkens ECM, Cahen DL, van Eijck C, Kuipers EJ, Bruno MJ. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey. Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al. févr 2012;12(1):71-3.

3. Steward MC, Ishiguro H. Molecular and cellular regulation of pancreatic duct cell function. Curr Opin Gastroenterol. 1 sept 2009;25(5):447-53.

4. Dufresne M. physiologie du pancréas exocrine. *EMC - Hépatologie 2012*, Volume 27, Issue 3

5. Pignol D, Ayvazian L, Kerfelec B, Timmins P, Crenon I, Hermoso J, *et al*. Critical role of micelles in pancreatic lipase activation revealed by small angle neutron scattering. J Biol Chem. 11 févr 2000;275(6):4220-4.

6. Schmitz J. Digestion des nutriments. Traité de nutrition artificielle de l'adulte. Paris: Springer; 2007 p. 29-38.

7. Rothenbacher D, Löw M, Hardt PD, Klör H-U, Ziegler H, Brenner H. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study. Scand J Gastroenterol. juin 2005;40(6):697-704.

8. Capurso G, Traini M, Piciucchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. Clin Exp Gastroenterol. 2019;12:129-39.

9. Dominguez-Munoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, Ewald N, Czakó L, Rosendahl J, *et al*. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al. déc 2018;18(8):847-54.

10. Lindkvist B, Phillips ME, Domínguez-Muñoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. Pancreatology. 1 nov 2015;15(6):589-97.

11. Lariño-Noia J, de la Iglesia D, Iglesias-García J, Macías F, Nieto L, Bastón I, *et al*. Morphological and functional changes of chronic pancreatitis in patients with dyspepsia: A prospective, observational, cross-sectional study. Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al. avr 2018;18(3):280-5.

12. Machicado JD, Chari ST, Timmons L, Tang G, Yadav D. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis. Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al. janv 2018;18(1):39-45.

13. Agarwal S, Sharma S, Gunjan D, Singh N, Kaushal K, Poudel S, *et al*. Natural course of chronic pancreatitis and predictors of its progression. Pancreatology. 1 avr 2020;20(3):347-55.

14. Hollemans RA, Hallensleben NDL, Mager DJ, Kelder JC, Besselink MG, Bruno MJ, *et al*. Pancreatic exocrine insufficiency following acute pancreatitis: Systematic review and study level meta-analysis. Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al. avr 2018;18(3):253-62.

15. Raffaele Pezzilli AA, Group the EPI collaborative (EPIc). Exocrine pancreatic insufficiency in adults: A shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas. World J Gastroenterol. 28 nov 2013;19(44):7930-46.

16. Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, Roberts KJ, McGeeney L, Duggan SN, *et al*. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. BMJ Open Gastroenterol. juin 2021;8(1):e000643.

17. Phillips ME. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection. Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al. oct 2015;15(5):449-55.

18. Neophytou H, Wangermez M, Gand E, Carretier M, Danion J, Richer J-P. Predictive factors of endocrine and exocrine insufficiency after resection of a benign tumour of the pancreas. Ann Endocrinol. avr 2018;79(2):53-61.

19. Iglesia D de la, Avci B, Kiriukova M, Panic N, Bozhychko M, Sandru V, *et al*. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. United Eur Gastroenterol J. nov 2020;8(9):1115-25.

20. Sikkens ECM, Cahen DL, de Wit J, Looman CWN, van Eijck C, Bruno MJ. A prospective assessment of the natural course of the exocrine pancreatic function in patients with a pancreatic head tumor. J Clin Gastroenterol. juin 2014;48(5):e43-46.

21. Singh VK, Haupt ME, Geller DE, Hall JA, Quintana Diez PM. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. World J Gastroenterol. 21 oct 2017;23(39):7059-76.

22. Gelfond D, Borowitz D. Gastrointestinal Complications of Cystic Fibrosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 1 avr 2013;11(4):333-42.

23. Piciucchi M, Capurso G, Archibugi L, Delle Fave MM, Capasso M, Delle Fave G. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients: prevalence, mechanisms, and treatment. Int J Endocrinol. 2015;2015:595649.

24. Hahn J-U, Kerner W, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG. Low fecal elastase 1 levels do not indicate exocrine pancreatic insufficiency in type-1 diabetes mellitus. Pancreas. avr 2008;36(3):274-8.

25. Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency - Breaking the myths. BMC Med. 10 févr 2017;15(1):29.

26. Huddy JR, Macharg FMS, Lawn AM, Preston SR. Exocrine pancreatic insufficiency following esophagectomy. Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus. août 2013;26(6):594-7.

27. Borbély YM, Osterwalder A, Kröll D, Nett PC, Inglin RA. Diarrhea after bariatric procedures: Diagnosis and therapy. World J Gastroenterol. 14 juill 2017;23(26):4689-700.

28. Lamarca A, McCallum L, Nuttall C, Barriuso J, Backen A, Frizziero M, *et al*. Somatostatin analogue-induced pancreatic exocrine insufficiency in patients with neuroendocrine tumors: results of a prospective observational study. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 3 juill 2018;12(7):723-31.

29. Yilmaz A, Hagberg L. Exocrine pancreatic insufficiency is common in people living with HIV on effective antiretroviral therapy. Infect Dis. 4 mars 2018;50(3):193-9.

30. Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, El-Serag HB, Othman MO. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. août 2018;16(8):1220-1228.e4.

31. Toouli J, Biankin AV, Oliver MR, Pearce CB, Wilson JS, Wray NH. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. Med J Aust. 2010;193(8):461-7.

32. Powell-Brett S, de Liguori Carino N, Roberts K. Understanding pancreatic exocrine insufficiency and replacement therapy in pancreatic cancer. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol. mars 2021;47(3 Pt A):539-44.

33. Lam KW, Leeds J. How to manage: patient with a low faecal elastase. Frontline Gastroenterol. 15 nov 2019;12(1):67-73.

34. Domínguez-Muñoz JE, Nieto L, Vilariño M, Lourido MV, Iglesias-García J. Development and Diagnostic Accuracy of a Breath Test for Pancreatic Exocrine Insufficiency in Chronic Pancreatitis. Pancreas. févr 2016;45(2):241-7.

35. Keller J, Hammer HF, Afolabi PR, Benninga M, Borrelli O, Dominguez-Munoz E, *et al.* European guideline on indications, performance and clinical impact of 13 C-breath tests in adult and pediatric patients: An EAGEN, ESNM, and ESPGHAN consensus, supported by EPC. United Eur Gastroenterol J. juin 2021;9(5):598-625.

36. Hébuterne X, Hastier P, Péroux JL, Zeboudj N, Delmont JP, Rampal P. Resting energy expenditure in patients with alcoholic chronic pancreatitis. Dig Dis Sci. mars 1996;41(3):533-9.

37. Pipek LZ, Baptista CG, Nascimento RFV, Taba JV, Suzuki MO, do Nascimento FS, *et al.* The impact of properly diagnosed sarcopenia on postoperative outcomes after gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 21 août 2020;15(8):e0237740.

38. Olesen SS, Büyükuslu A, Køhler M, Rasmussen HH, Drewes AM. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al. mars 2019;19(2):245-51.

39. Arvanitakis M. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. Clin Nutr. 2020;20.

40. Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, Macnaughton D, O'Keefe SJD, Conlon KC. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. févr 2014;12(2):219-28.

41. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. Calcif Tissue Int. janv 2010;86(1):1-7.

42. de la Iglesia D, Vallejo-Senra N, López-López A, Iglesias-Garcia J, Lariño-Noia J, Nieto-García L, *et al.* Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: A prospective, longitudinal cohort study. J Gastroenterol Hepatol. janv 2019;34(1):277-83.

43. Demoulin N, Issa Z, Crott R, Morelle J, Danse E, Wallemacq P, *et al.* Enteric hyperoxaluria in chronic pancreatitis. Medicine (Baltimore). 12 mai 2017;96(19):e6758.

44. Haute Autorité de Santé HAS. PNDS Mucoviscidose. Saint-Denis La Plaine; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2792719/fr/mucoviscidose

45. D'Haese JG, Ceyhan GO, Demir IE, Layer P, Uhl W, Löhr M, *et al.* Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis: a 1-year disease management study on symptom control and quality of life. Pancreas. août 2014;43(6):834-41.

46. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, Figueiras A, Vilariño-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. Aliment Pharmacol Ther. 15 avr 2005;21(8):993-1000.

47. Barkin JA, Westermann A, Hoos W, Moravek C, Matrisian L, Wang H, *et al.* Frequency of Appropriate Use of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy and Symptomatic Response in Pancreatic Cancer Patients. Pancreas. juill 2019;48(6):780-6.

48. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, Vilariño-Insua M. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. Gut. juill 2006;55(7):1056-7.

5.

Les cinq points forts

- L'insuffisance pancréatique exocrine est un facteur de risque indépendant de mortalité et de survenue de complications dans la plupart des pathologies auxquelles elle est associée.
- Son diagnostic repose sur le dosage de l'élastase fécale. Un traitement d'épreuve par extraits pancréatiques peut être initié en cas de doute diagnostique.
- Une surveillance régulière de l'état nutritionnel et un dépistage systématique des carences vitaminiques et des complications osseuses doivent être réalisés tout au long du suivi.
- Le traitement repose sur les extraits pancréatiques à chaque prise vitaminique ou alimentaire. Leur dose peut être augmentée jusqu'à 250 000 U/jour.
- En cas de persistance des symptômes malgré un traitement bien conduit, il faut réévaluer l'insuffisance pancréatique et rechercher des diagnostics associés.

Prise en charge endoscopique des complications locales de la pancréatite chronique

Sarah LEBLANC

Hôpital Privé Jean Mermoz - 55 avenue Jean Mermoz - 69008 LYON

s.leblanc@gelmad.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les modalités et les indications de la prise en charge endoscopique d'une sténose biliaire
- Connaître les modalités et les indications de la prise en charge endoscopique des pseudokystes
- Connaître les modalités et les indications de la prise en charge endoscopique d'une sténose pancréatique

LIEN D'INTÉRÊTS

Aucun

MOTS-CLÉS

Pancréatite chronique ; sténose biliaire ; pseudo-kyste

ABRÉVIATIONS

PC : pancréatite chronique
PKP : pseudo-kyste pancréatique

Introduction

La pancréatite chronique (PC), pathologie multifactorielle, est caractérisée par des épisodes répétés de lésions inflammatoires pancréatiques aboutissant de manière irréversible à une fibrose extensive des tissus. Les conséquences générales de la PC sont des douleurs chroniques, une insuffisance pancréatique exocrine et endocrine. Des complications locales sont également possibles : on peut citer les sténoses canalaires pancréatique ou biliaire, les pseudo-kystes. La PC est également associée à un risque augmenté d'adénocarcinome pancréatique. La prise en charge d'une pancréatite chronique nécessite une approche multidisciplinaire, incluant gastroentérologues, chirurgiens digestifs, radiologues, spécialistes de la douleur, et nutritionnistes. Une imagerie préalable par scanner en coupes fines pancréatiques et/ ou une IRM pancréatique avec séquence de wirsungo-IRM est nécessaire. La place du traitement endoscopique est majeure dans la prise en charge des sténoses biliaires et/ ou pancréatiques, et dans le drainage des pseudo-kystes. Il ne doit pas faire oublier les mesures associées fondamentales (prise en charge de la douleur, soutien nutritionnel, sevrage de toute consommation d'alcool, sevrage tabagique). Il n'y a aucune indication à un traitement endoscopique en cas de PC asymptomatique et non compliquée. Ce texte s'appuie sur les recommandations européennes de prise en charge de la PC, publiées en 2018 (1,2).

Prise en charge d'une sténose biliaire

Dans le contexte de la PC, la sténose biliaire intéresse le plus souvent la voie biliaire principale distale, dans son trajet rétro- et intra-pancréatique. Il s'agit d'une sténose par compression extrinsèque, par de l'inflammation pancréatique céphalique, et/ ou par des calcifications pancréatiques. Il est parfois difficile de différencier une sténose bénigne, inflammatoire de PC d'une sténose maligne par adénocarcinome pancréatique compliquant une PC. Le bilan morphologique par TDM, CP-IRM et écho-endoscopie est indispensable avant de conclure à une sténose biliaire bénigne. Des prélèvements (ponction sous écho-endoscopie, brossage) doivent être réalisés au moindre doute. Le traitement endoscopique est indiqué en cas d'obstruction biliaire symptomatique (ictère, épisode d'angiocholite) ou de cholestase significative (> 3 N pour les PAL) et persistante (> 1 mois).

Le drainage biliaire endoscopique par mise en place d'une prothèse métallique couverte ou de prothèses plastiques multiples est efficace. Une méta-analyse de 22 études incluant 1 298 patients avec une sténose biliaire bénigne (incluant PC) montre d'excellents résultats à long terme de la prothèse métallique couverte avec une résolution de la sténose chez 83 % des patients (et 75 % des patients dans le sous groupe PC) (3). Les effets secondaires rapportés (de l'ordre de 15 %) étaient : pancréatite post-CPRE (5 %), angiocholite secondaire à une obstruction prothétique (4 %), angiocholite secondaire à une migration prothétique (1 %), cholécystite (1 %), angiocholite après retrait de la prothèse

(1 %), saignement nécessitant une intervention (0,5 %). Des migrations prothétiques chez des patients asymptomatiques étaient également notées chez 13,5 % des patients. Le délai habituel de calibrage par prothèse métallique est de 4 à 6 mois. En cas de mise en place de prothèses plastiques multiples, un changement itératif tous les 3 mois est préconisé, pour une durée totale de 12 mois. Dans une étude prospective, randomisée, le taux de succès à 2 ans sans récidive de sténose biliaire était comparable dans les deux groupes (de l'ordre de 90 %), mais avec moins de procédures endoscopiques dans le groupe prothèses métalliques (4). Ce résultat a été retrouvé récemment dans une étude multicentrique randomisée (n = 84 patients) : respectivement dans le groupe prothèse métallique couverte et prothèses plastiques multiples, le taux de succès à 2 ans était comparable (75,8 % - 77,1 %), de même que le taux de complications (23,8 % - 19 %), avec moins de geste endoscopique en cas de prothèse métallique (5).

Dans le cas de la PC avec sténose biliaire, il n'y a pas la place d'un drainage par une seule prothèse plastique.

En cas de récidive de sténose biliaire, ou après 1 an de traitement endoscopique sans succès ou de néoplasie pancréatique suspectée, une prise en charge chirurgicale doit être discutée, en réunion de concertation multidisciplinaire. Les éventuelles autres complications locales (sténose duodénale, hypertension portale...) doivent être prises en comptes, de même que les comorbidités (terrain, diabète) pour poser l'indication d'un geste de résection (type DPC, geste à privilégier en cas de néoplasie possible ou suspectée), ou d'un geste de dérivation.

Prise en charge des pseudo-kystes pancréatiques (PKP)

Les PKP compliquant une PC doivent être traités en présence de symptômes (douleurs abdominales), de complications (infection, saignement, ou rupture canalaire), ou de compression d'organe adjacent (compression gastrique, duodénale, ou obstruction biliaire).

Un traitement endoscopique peut également être envisagé en cas de PKP asymptomatique non compliqué > 5 cm de diamètre, persistant au-delà de 3-6 mois de surveillance, en raison du risque de complication secondaire au PKP. En cas de poussée de pancréatite aiguë sur PC, le traitement endoscopique ne doit pas être envisagé avant 6 semaines, pour permettre soit une disparition spontanée du PKP, soit une organisation de la paroi.

Le drainage endoscopique d'un PKP peut se faire soit par voie transpapillaire, lors d'un cathétérisme pancréatique rétrograde, soit par voie transmurale sous écho endoscopie par kystogastrostomie ou kystoduodénostomie. Le drainage endoscopique est efficace dans plus de 90 % des cas.

Les PKP communicants avec le canal pancréatique principal, localisés dans la tête ou dans le corps du pancréas, de taille moyenne (< 4 cm) sont préférentiellement abordés par voie transpapillaire. En cas de drainage transmural, sous écho endoscopie, la mise en place de plusieurs prothèses en double queue de cochon doit être privilégiée, pour une durée minimale de 2 mois. En cas de rupture canalaire, ou de déconnexion, certaines équipes proposent de laisser les prothèses en double queue de cochon au long cours. En cas de suspicion de PKP infecté, une ponction à l'aiguille est recommandée, avant drainage, pour analyse bactériologique.

Des anomalies canalaires pancréatiques associées (calculs intra canalaires, sténose canalaire) doivent être recherchées, et traitées si besoin.

En cas d'échec du traitement endoscopique, un drainage chirurgical peut être envisagé, par kystogastrostomie chirurgicale, ou par apposition d'une anse grêle.

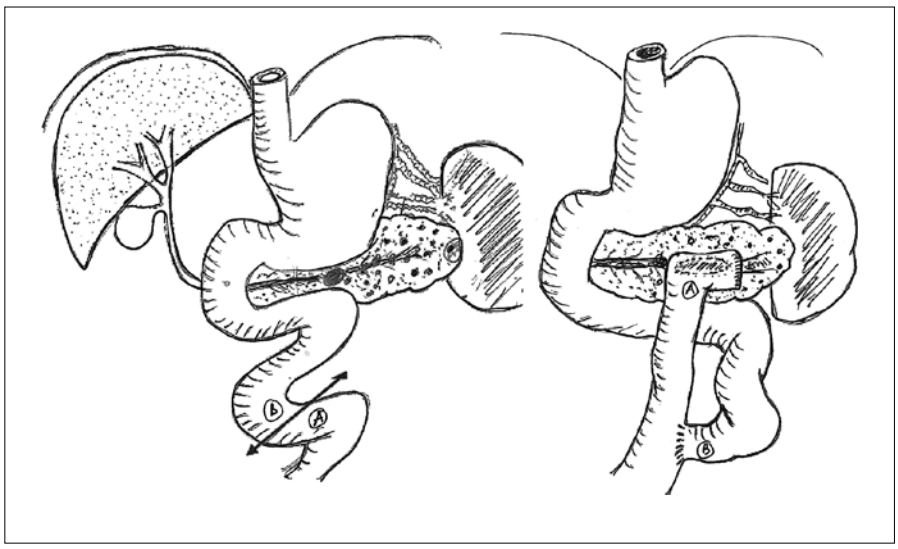
Les contre indications au traitement endoscopique sont essentiellement d'ordre vasculaire : pseudo-anévrysme de l'artère splénique, pseudo-kyste hémorragique. En cas de pseudo-anévrysme artériel proche d'un PKP, l'ESGE recommande une embolisation artérielle prophylactique avant le drainage endoscopique.

Prise en charge d'une sténose pancréatique

Un traitement endoscopique est indiqué en cas de sténose canalaire pancréatique symptomatique avec douleurs pancréatiques. La localisation de la sténose est un paramètre important concernant les modalités du traitement endoscopique. Une sténose pancréatique dominante dans la tête du pancréas est définie comme une sténose avec une dilatation d'amont ≥ 6 mm, rétention du contraste après mise en place d'un cathéter de 6Fr au-dessus de la sténose, douleurs abdominales après perfusion de 1L de sérum physiologique sur 12-24 h sur un cathéter naso-pancréatique (2). La mise en place d'une prothèse pancréatique plastique est le traitement de première intention, avec un diamètre de 10Fr, de la longueur adéquate, la plus courte possible. La réponse clinique doit être évaluée à 6-8 semaines (1). La durée totale de calibrage par prothèse est d'au moins 1 an, avec un changement de prothèse tous les 3 à 6 mois. Un changement « à la demande » peut également être envisagé (c'est à dire lors de la réapparition des douleurs, en général vers 8-12 mois). En cas de sténose réfractaire, définie par la persistance d'une sténose symptomatique après 1 an de calibrage, plusieurs options sont possibles : - mise en place de prothèses plastiques multiples ; - mise en place d'une prothèse métallique couverte pendant 3-6 mois (diamètre 6 mm, longueur de 4 à 6 cm) ; - dérivation chirurgicale par Wirsungo-jéjunostomie (*cf*. figure 1). Dans une méta–analyse récente, le calibrage par prothèses plastiques multiples et prothèse métallique couverte était comparable en terme de disparition des douleurs, risque de récidives des douleurs (6). On notait plus d'effets secondaires dans le groupe prothèse métallique couverte (38,6 % vs. 14,3 %), incluant pancréatite post-CPRE, douleurs intenses nécessitant l'ablation de la prothèse, difficultés à l'extraction, formation de nouvelle sténose.

Enfin, le drainage du canal pancréatique principal sous échoendoscopie n'est recommandé par l'ESGE qu'en centre tertiaire, après discussion multidisciplinaire. Techniquement, il s'agit de ponctionner le canal pancréatique principal à travers la paroi gastrique ou duodénale, de mettre en place un

Figure 1 : Dérivation par wirsungo-jéjunostomie chirurgicale



fil guide pour réaliser soit une technique de « rendez-vous » transpapillaire soit un drainage transmural « extra-anatomique » par prothèse plastique ou métallique couverte. Ce geste, considéré comme l'un des plus difficiles en échoendoscopie thérapeutique, a été rapporté dans des séries rétrospectives de faibles effectifs, avec une efficacité immédiate satisfaisante (70-90 % des patients avec disparition des douleurs), et un risque de complications de l'ordre de 10 % (pancréatite sévère, perforation, saignement, hématome). Le risque d'échec technique est non négligeable (de l'ordre de 10 %), et le nombre de ré-interventions endoscopiques pour migration, obstruction prothétique est élevé (20-55 %). Les indications doivent donc être très sélectionnées.

Conclusion

En cas de complications de la PC (sténose biliaire ou pancréatique, pseudokyste), le traitement endoscopique doit être discuté en première intention, compte tenu de son efficacité et de sa faible morbidité. Différentes techniques sont possibles (CPRE, drainage sous échoendoscopie). Chaque dossier doit être discuté en réunion multidisciplinaire avant tout geste endoscopique pour établir la meilleure stratégie thérapeutique, et réaliser de manière concomitante une prise en charge globale du patient (sevrage du tabac, arrêt des consommations alcoolisées, prise en charge de la douleur, et suivi nutritionnel).

Références

1. Dominguez-Munoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, *et al.* Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. Pancreatology. 2018 Dec;18(8):847-854.

2. Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, *et al.* Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Updated August 2018. Endoscopy. 2019 Feb;51(2):179-193.

3. Khan MA, Baron TH, Kamal F, *et al.* Efficacy of self-expandable metal stents in management of benign biliary strictures and comparison with multiple plastic stents: a meta-analysis. Endoscopy. 2017 Jul;49(7):682-694.

4. Haapamäki C, Kylänpää L, Udd M, *et al.* Randomized multicenter study of multiple plastic stents vs. covered self-expandable metallic stent in the treatment of biliary stricture in chronic pancreatitis. Endoscopy. 2015 Jul;47(7):605-10.

5. Ramchandani M, Lakhtakia S, Costamagna G, *et al.* Fully Covered Self-Expanding Metal Stent vs Multiple Plastic Stents to Treat Benign Biliary Strictures Secondary to Chronic Pancreatitis: A Multicenter Randomized Trial. Gastroenterology. 2021 Jul;161(1):185-195. doi: 10.1053/j.gastro.2021.03.015. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33741314.

6. Sofi AA, Khan MA, Ahmad S, *et al.* Comparison of clinical outcomes of multiple plastic stents and covered metal stent in refractory pancreatic ductal strictures in chronic pancreatitis- a systematic review and meta-analysis. Pancreatology. 2021 Aug;21(5):854-861

5

Les cinq points forts

- Il n'y a aucune indication à un traitement endoscopique en cas de PC asymptomatique et non compliquée.
- Une approche multidisciplinaire des complications de la PC est nécessaire, faisant intervenir gastroentérologues, chirurgiens digestifs, radiologues, algologues, addictologues et nutritionnistes.
- En cas de complications de la PC (essentiellement sténoses biliaire et canalaire pancréatique), il convient d'éliminer un adénocarcinome par une imagerie pancréatique incluant scanner, IRM et échoendoscopie.
- Le traitement endoscopique est indiqué en première intention en cas de sténose biliaire et de sténose canalaire pancréatique céphalique.
- Le traitement endoscopique d'un pseudo-kyste non compliqué de plus de 5 cm de diamètre ne régressant pas après 3 mois d'évolution peut être envisagé.

Quelles lésions coliques réséquer endoscopiquement dans les MICI ?

Édouard CHABRUN[1], Xavier TRETON[2]

[1] Clinique Anjou – 9 rue de l'Hirondelle – 49044 ANGERS
[2] Hôpital Beaujou – 100 bd du général-Leclerc – 92110 CLICHY-LA-GARENNE

[1] **echabrun@gmail.com**
[2] **xavier.treton@aphp.fr**

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les conditions de réalisation de la coloscopie
- Connaître la sémiologie et la classification des lésions endoscopiques
- Savoir identifier les lésions à réséquer
- Connaître les protocoles de biopsies coliques en présence de lésions à réséquer

LIEN D'INTÉRÊTS

Laboratoire Norgine

MOTS-CLÉS

Dépistage, chromo-endoscopie, résection endoscopique

Justification et modalités du dépistage endoscopique de la dysplasie colique au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)

L'amélioration de la prise en charge des MICI, dont les objectifs thérapeutiques se sont précisés, ainsi que le nombre et l'efficacité des traitements actuels, a permis une réduction du risque de cancer colorectal (CCR) qui demeure cependant toujours supérieur à celui de la population générale. Ainsi, une étude en population scandinave récente, montre une réduction du surrisque de CCR au cours des MICI depuis les années 1990, mais qui reste deux fois supérieur à celui de la population générale dans la période la plus récente de l'étude (1). De manière parallèle, les progrès techniques de l'endoscopie, permettant de mieux détecter et de mieux traiter les lésions dysplasiques coliques, ont fait évoluer les pratiques du dépistage et les recommandations internationales dans ce domaine. Ainsi les dernières recommandations européennes (2) et nord-américaines (3), proposent d'adapter le rythme de surveillance aux caractéristiques individuelles de chaque patient et de personnaliser le suivi.

Qui dépister ?

Tous les patients dont la rectocolite hémorragique dépasse le rectum ; les formes limitées au rectum (E1) n'ayant pas de surrisque de CCR, leur dépistage endoscopique suit les mêmes règles que celles de la population générale. Le dépistage par la recherche de saignement occulte dans les selles n'est pas indiqué pour les sujets atteints de MICI en raison du taux élevé de faux positifs. Le dépistage concerne également les patients ayant une maladie de Crohn colique jugée significative (2-3). Ce critère n'est pas strictement défini, mais la majorité des experts l'estiment à une atteinte de plus d'un tiers du côlon. Dans les deux types de MICI, il faut prendre en compte l'extension histologique des lésions (établies grâce à la réalisation de biopsies systématiques étagées à visée diagnostique), si celle-ci est plus étendue que l'attente macroscopique.

Quand débuter le dépistage ?

Il est classiquement recommandé de débuter le dépistage de la dysplasie colique 8 ans après le diagnostic de la MICI. Il est utile, lors de cette première endoscopie de dépistage, de refaire des biopsies étagées pour préciser l'extension histologique de la maladie. Cependant, chez les patients avec une cholangite sclérosante primitive (CSP), transplantée ou non, chez qui le risque de CCR est très élevé, le dépistage débute au diagnostic de la MICI.

Comment dépister ?

Les points suivants sont à respecter pour un dépistage de qualité :

- Le dépistage doit être effectué dans une phase quiescente de la maladie, en l'absence de lésions inflammatoires dont les remaniements muqueux gênent le diagnostic macroscopique et souvent histologique des lésions dysplasiques. Chez un patient ayant des signes d'activité inflammatoire, si une optimisation thérapeutique est possible et si cela est raisonnable, il vaut souvent mieux différer le dépistage de quelques mois (en

Tableau 1 : Rythme de la surveillance endoscopique recommandé à partir de la dernière endoscopie sans dysplasie détectée, en fonction des caractéristiques individuelles (d'après Murthy S. *et al*, 3)

Délai du dépistage endoscopique de la dysplasie colique par rapport à la dernière endoscopie sans dysplasie détectée Adapté aux ATCD de dysplasie, du risque individuel et des caractéristiques de la muqueuse colique		
1 an	**2-3 ans**	**5 ans**
▪ Muqueuse inflammatoire (modérée à sévère) ▪ CSP ▪ ATCD familial de CCR au premier degré < 50 ans ▪ Pseudopolypes nombreux ▪ ATCD de dysplasie « invisible » ou dysplasie de haut grade réséquée < 5 ans	▪ Muqueuse inflammatoire (minime) ▪ ATCD familiaux de CCR sans parents 1er degré < 50 ans ▪ Muqueuse cicatricielle témoignant d'une colite intense (pseudopolypes modérés, cicatrices fibreuse, colon tubulé) ▪ ATCD de dysplasie « invisible » ou dysplasie de haut grade reséquée > 5 ans ▪ ATCD de dysplasie de bas grade reséquée < 5 ans	Rémission clinique depuis le dernier examen avec cicatrisation muqueuse macroscopique, et au moins 1 critère suivant : ▪ Au moins 2 coloscopies consécutives sans dysplasie ▪ Extension antérieure des lésions limitée (rectite E1 pour la RCH, < 1/3 du côlon pour la MC)

ATCD = antécédent, MC = Maladie de Crohn. E1 = rectite selon la classification de Montréal.

discutant des bénéfices/risques de ce report au cas par cas).

- S'assurer de la très bonne qualité de la préparation colique en sensibilisant les patients, à l'importance de cet enjeu pour leur surveillance.
- Utiliser de préférence des endoscopes haute définition (HD).
- Utiliser des techniques de coloration vitale (indigo carmin) ou virtuelles (numérique par traitement d'image selon la technologie de chaque fabricant) dont la supériorité à détecter les lésions dysplasiques par rapport à un examen en lumière blanche a été démontrée dans plusieurs séries issues de centres experts et une méta-analyse de 4 essais randomisés avec un gain de détection de la dysplasie de 60 % (4). La coloration vitale utilise de l'indigo carmin, généralement à la dilution de 0,1 % (5). Il est commode d'utiliser la solution colorée directement dans la pompe de lavage, plutôt que par un cathéter spray, ce qui permet d'utiliser le canal opérateur pour réaliser les biopsies, et de gagner du temps. Des études récentes, reprises dans une méta-analyse (6), montrent une équivalence de performance diagnostique entre les colorations vitales et virtuelles. En cas de CSP associée, les remaniements pseudo-villeux de la muqueuse et le risque élevé de lésions dysplasiques peu détectables font généralement préférer une coloration vitale et la réalisation de biopsies systématiques étagées multiples, en plus des biopsies ciblées sur les anomalies visibles.
- Prendre le temps de bien analyser la muqueuse. Le temps minimal d'analyse n'est pas mentionné dans les recommandations, mais l'usage et le bon sens suggère qu'il doit être supérieur à 10 minutes.
- La réalisation de biopsies dépend de la technique de diagnostic utilisée, selon l'expertise propre de chaque endoscopiste. **En cas de chromo-endoscopie** (vitale ou virtuelle), et si l'endoscopiste est entraîné à la détection des lésions dysplasiques, seule l'exérèse des lésions visibles est requise. Il n'est plus recommandé de biopsier systématiquement la muqueuse avoisinante à la zone réséquée si cette muqueuse a un aspect normal. Les lésions visibles, non résécables, sont biopsiées. La rentabilité des biopsies aléatoires à identifier des lésions dysplasiques « invisibles » est très faible ; 0,2 % par biopsie aléatoire dans l'étude DYSCO du GETAID (7). **En cas de coloscopie réalisée en lumière blanche** avec un endoscope non HD (situation rare en 2022), il est toutefois recommandé de pratiquer de biopsies systématiques aléatoires (4 biopsies tous les 10 cm), et des biopsies additionnelles dans les zones où des lésions dysplasiques ont été réséquées lors de coloscopies précédentes. Les biopsies aléatoires sont également conseillées en cas de CSP et d'antécédent personnel de dysplasie.

À quel rythme faut-il dépister ?

Le rythme de la surveillance sera adapté aux caractéristiques spécifiques de chaque patient (son risque génétique et ses pathologies associées, CSP etc.), aux caractéristiques évolutives de sa maladie inflammatoire colique (extension et durée d'activité non contrôlée) ainsi qu'aux constatations endoscopiques et histologiques des examens antérieurs. Le rythme recommandé est résumé sur le tableau 1 (d'après Murthy S. *et al*, 3).

Détection des lésions

La pathogénie de la dysplasie recto-colique au cours des MICI est différente de celle du cancer colorectal sporadique et aboutie à des lésions différentes. Il est important de préciser que les patients atteints de MICI sont susceptibles de développer également des adénomes/CCR sporadiques, qu'il y ait ou non une atteinte recto-colique de la maladie (8). Les lésions muqueuses contenant de la dysplasie recto-colique associée aux MICI sont typiquement multifocales, planes ou discrètement surélevées, à l'inverse des lésions polypoïdes rencontrées dans le CCR sporadique. L'aspect parfois informe des lésions avait amené aux définitions de DALM (*dysplasia adenoma like mass*) et ALM (*adenoma like mass*) en fonction de l'aspect endoscopique et de la localisation en zone inflammatoire ou non. On ne doit plus utiliser ces définitions depuis le consensus SCENIC de 2015 (5). L'opérateur doit être particulièrement attentif à toute variation de couleur, forme ou relief de la muqueuse, y compris l'interruption des sillons muqueux.

Toute déformation de la paroi du côlon doit attirer l'œil, à la recherche notamment d'une lésion discrètement surélevée. Le caractère friable, fragile, saignant au contact, d'un relief, même minime, doit alerter. Un érythème, ou une disparition de la trame vasculaire sous-muqueuse, même focales, doivent suggérer l'existence d'une lésion dysplasique. *A fortiori*, l'identification d'une structure villeuse, voire nodulaire, doit retenir l'attention. Toutes ces zones mériteront un examen minutieux, avec des manœuvres d'insufflation/exsufflation pour tenter de préciser le relief et une documentation photographique (9,10). Enfin, le concept de dysplasie « plane » doit être abandonné au profit de celui de lésion visible ou invisible, qu'elle soit plane ou pas (3).

Caractérisation des lésions

Toutes les lésions ne présentant pas de signe d'envahissement sous-muqueux profond à la caractérisation endoscopique devront être réséquées endoscopiquement ou être confiées à un centre expert. Après l'étape de détection, l'étape de caractérisation est indispensable et nous aidera à définir le caractère résécable de la lésion. L'utilisation combinée d'un endoscope haute définition et d'une chromo-endoscopie vitale à l'indigo carmin faiblement dilué est indispensable pour définir les différents critères de résécabilité : marges latérales (visibles ou invisibles), forme (classification de Paris), taille, caractéristiques glandulaires et vasculaires de surface, aspect de la muqueuse alentour. L'histogénèse de la dysplasie dans les MICI étant différente, les classifications de Kudo, Sano, CONECCT qui prédisent l'histologie des lésions en fonction du « pit pattern » et « vascular pattern » sont moins adaptées dans le dépistage de la dysplasie dans les MICI. Utilisant les caractéristiques de SCENIC, Sugimoto *et al*. ont classifié les aspects compatibles avec de la dysplasie de haut grade : lésion plane, érythémateuse et de localisation colique gauche (5). Il faudra également préciser pour toute lésion l'existence d'ulcérations/lésions élémentaires inflammatoires associées, la topographie sur une zone antérieurement inflammatoire macroscopiquement ou histologiquement. La classification FACILE (*Frankfurt Advanced Chromoendoscopic IBD LEsions*) a pour objectif de diagnostiquer les lésions dysplasiques. Une lésion avec peu de relief et un aspect irrégulier des glandes et des vaisseaux de surface et des signes d'inflammation alentour est fortement à risque d'être dysplasique (11).

Traitement endoscopique des lésions

La caractérisation permet de décider le traitement adéquat. Celui-ci sera endoscopique tant qu'il n'y a pas de signe d'invasion sous-muqueuse profonde. La règle est la résection endoscopique, immédiate ou différée de l'endoscopie diagnostique, en ce dernier cas, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) MICI et double lecture histologique des éventuelles biopsies. La résection devra être monobloc afin d'être curative et sera réalisée dans des conditions de rémission (ou au moins de contrôle) clinique, endoscopique, voire histologique. Les critères de résection complète sont des marges lésionnelles bien définies en endoscopie, une résection endoscopique complète confirmée histologiquement, avec des biopsies réalisées sur la muqueuse adjacente à la lésion, indemnes de dysplasie réalisées en cas de doute sur le caractère complet de l'exérèse. Les deux techniques possibles sont soit la mucosectomie standard (EMR), soit la dissection sous-muqueuse (ESD). Du fait d'une fibrose sous-muqueuse majeure dans les MICI (70 à 100 % des lésions), la résection endoscopique est difficile et le signe du non-soulèvement ne doit pas être interprété trop hâtivement comme un signe de non-résécabilité. L'ESD est possible mais sera réalisée par un opérateur aguerri à cette technique et préférée à l'EMR si la lésion fait plus de 20 mm, présente des signes d'invasion superficielle, est plane et donc difficile à attraper à l'anse. Contrairement à l'ESD colique pour des lésions sporadiques, dans les MICI, il faudra faire un marquage des contours de la lésion et une incision des contours suffisamment à distance de la lésion (3-5 mm) afin de faciliter le passage sous-muqueux gêné par la fibrose sous-muqueuse. Il n'y a pas plus de complications que chez les patients non MICI mais il y a plus de récidive locale (4 à 20 %) et jusqu'à 20 % de colectomie post-ESD (pT1 avec emboles vasculaires, pT1 avec envahissement sous-muqueux supérieur à 1 000 µ et de la dysplasie invisible sur les marges) (12). Rappelons qu'une fois réséquée, toute lésion dysplasique doit faire l'objet d'une confirmation histologique en double lecture.

En cas d'exérèse endoscopique de lésions dysplasiques, quel qu'en soit le grade, ou de dysplasie de bas grade invisible multifocale, la surveillance endoscopique doit être rapprochée (3). À 12 mois en cas d'exérèse complète d'une lésion de bas grade unifocale. À 3 ou 6 mois, en cas d'exérèse complète d'une lésion de haut grade unique, ou de lésions de bas grade multiples, visibles ou non. En cas d'exérèse incomplète, le contrôle par un endoscopiste expert doit être réalisé dans les 3 mois.

La chirurgie est donc indiquée dans les situations suivantes :

- Lésion jugée non résécable endoscopiquement en raison de sa taille, sa localisation, ses caractéristiques (aspect en faveur d'un cancer invasif, fibrose sous-muqueuse importante, limites non visibles) ;
- Cancer invasif sur la pièce d'exérèse endoscopique ;
- Lésion dysplasique d'exérèse incomplète malgré au moins une tentative par un endoscopiste expérimenté, ou récidive locale précoce ;
- Persistance de lésions de dysplasie de haut grade ou de dysplasie de bas grade « invisible » multifocale sur l'endoscopie de contrôle (3-6 mois) ;
- Les sténoses infranchissables des MICI et les sténoses franchissables compliquant une RCH doivent faire l'objet d'une discussion au cas par cas, ainsi que les pseudopolypes multiples.

Bibliographie

1. Olén O, Erichsen R, C Sachs M, *et al*. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. Lancet. 2020 Jan 11;395(10218):123-131.
2. Maaser C, Sturm A, Vavricka S, *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 Feb 1;13(2):144-164.

3. Murthy S, Feuerstein J, Nguyen G, *et al*. AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Surveillance and Management of Colorectal Dysplasia in Inflammatory Bowel Diseases: Expert Review. Gastroenterology. 2021 Sep ;161(3):1043-1051.e4.

4. Wan J, Wang X, Ping Yang Z, *et al*. Systematic review with meta-analysis: Chromoendoscopy versus white light endoscopy in detection of dysplasia in patients with inflammatory bowel disease J Dig Dis. 2019 Apr;20(4):206-214.

5. Sugimoto S, Naganuma M, Ixao Y, *et al*. Endoscopic morphologic features ogulcerativecolitis-associated dysplasia classified according to the SCENIC consensus statement. GastrointestEndosc. 2017;85:639-646

6. El-Dallal M, Chen Y, Lin Q, *et al*. Meta-analysis of Virtual-based Chromoendoscopy Compared With Dye-spraying Chromoendoscopy Standard and High-definition White Light Endoscopy in Patients With Inflammatory Bowel Disease at Increased Risk of Colon Cancer. Inflamm Bowel Dis. 2020 Aug 20;26(9):1319-1329.

7. 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 Apr;67(4):616-624.

8. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers Complicaiting Inflammatory Bowel Disease. N Engl J Med. 2015;373(2):195

9. Dray X. Surveillance endoscopique dans les MICI : comment dépister la dysplasie ? FMCHGE. POST'U2017.

10. Soetikno R, Sanduleanu S, Kaltenbach T. An atlas of non polypoid colorectal neoplasms in inflammatory bowel disease. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2014;24(3):483-520

11. Lacucci M, McQuaid K, Sean Gui X, *et al.* A multimodal (FACILE) classification for optical diagnosis of inflammatory bowel disease associated neoplasia. Endoscopy 2019;51:133-141

12. Yang DH, Kim J, Song EM, *et al*. Outcomes of ulcerative colitis-associated dysplasia patients referred for potential endoscopic submucosal dissection. J Gastroenterol Hepatol. 2019;34(5):1581-1589

5.

Les cinq points forts

- Le risque de cancer colorectal au cours des MICI reste le double de celui de la population générale malgré une amélioration régulière du dépistage.
- Le dépistage de la dysplasie colique est réalisé à un rythme adapté aux facteurs de risque individuels.
- Le dépistage optimal nécessite l'utilisation de coloscopes haute définition associés aux colorations vitale, voire virtuelle. Les biopsies ciblées sont préférables aux biopsies systématiques, sauf en cas de risque très élevé de dysplasie (muqueuse très remaniée, cholangite sclérosante primitive).
- La sémiologie des lésions dysplasiques des MICI est actuellement simplifiée. Leur description doit être rigoureuse pour prendre la bonne décision thérapeutique.
- La résection endoscopique est le traitement de référence des lésions n'ayant pas de critère formel d'invasion sous-muqueuse profonde.

Antibiothérapies en pathologie digestive : iléo-colites infectieuses, diverticulites et appendicite

Nicolas BENECH

Assistance Publique des Hôpitaux de Paris - Service de Gastroentérologie et Nutrition - Hôpital Saint-Antoine - 186 rue du Faubourg Saint-Antoine - 75012 PARIS

nicolas.benech@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les antibiothérapies en cas d'iléo-colites infectieuses en fonction de leur cause
- Connaître les antibiothérapies en cas de diverticulite
- Connaître les antibiothérapies en cas d'appendicite

LIEN D'INTÉRÊTS

Aucun

MOTS-CLÉS

Iléocolites infectieuses, appendicite, diverticulite

ABRÉVIATIONS

AZM : azitromycine ; AMOX/ Ac. CLAV : amoxicilline/ acide clavulanique ; C3G : céphalosporine de 3e génération ; CIP : ciprofloxacine ; FQ : fluoroquinolones ; GENTA : gentamicine MZD : métronidazole

Traitement antibiotique en pathologie digestive

Comme pour tout traitement anti-infectieux, une antibiothérapie probabiliste à visée digestive doit :

- cibler les pathogènes suspectés en fonction des profils de sensibilité attendus à partir des données épidémiologiques locales,
- minimiser le risque d'effet secondaire pour le patient, l'impact écologique sur son microbiote et le risque d'émergence de résistances bactériennes secondaires,
- être débutée uniquement après réalisation d'une documentation microbiologique ***systématique*** par hémocultures si fièvre avec élément de gravité clinique, ou en cas de diarrhée, par la réalisation de prélèvements de selles à la recherche d'un *Clostridioïdes difficile* toxinogène associé à des coprocultures standards (aujourd'hui remplacées par certains laboratoires par la recherche moléculaire de bactéries pathogènes avec des kits de PCR multiplex).

Iléo-colites infectieuses aiguës

Iléo-colite aiguë d'origine alimentaire

L'épidémiologie des iléo-colites infectieuses bactériennes d'origine alimentaire susceptibles de bénéficier d'un traitement antibiotique est dominée par 5 espèces (citées par ordre de prévalence) : *Campylobacter* spp, *Salmonella enterica non typhi*, *Yersinia* spp, *E.coli* producteur de SHIGA-toxine et *Shigella* spp (1). Le suivi des profils de résistance aux antibiotiques de ces différentes espèces est réalisé en France par leurs centres nationaux de référence respectifs.

Le tableau 1 résume leur prévalence ainsi que leur profil de sensibilité selon les derniers rapports disponibles de ces différents centres et leurs résistances naturelles connues (1,2,3,4). L'avènement de *Campylobacter* spp comme première cause de colite infectieuse (liée notamment à l'ingestion de poulet contaminé), associée à l'émergence d'une résistance aux fluoroquinolones de près de 60 % des souches, justifie de proscrire l'utilisation de cette famille d'antibiotiques en première intention.

En cas d'iléite isolée, *Yersinia* spp est le germe le plus fréquemment en cause (environ 40 % des iléites aiguës infectieuses) *a fortiori* dans un contexte d'ingestion de viande de porc insuffisamment cuite (5). Le profil de sensibilité spécifique de *Yersinia* spp avec une résistance naturelle aux macrolides justifie l'utilisation des fluoroquinolones dans le traitement probabiliste de cette forme clinique (iléite sans atteinte colique avérée). À noter que *Campylobacter* spp est la deuxième cause d'iléite aiguë infectieuse (25 % environ) (5). En cas d'évolution défavorable et/ou d'identification de *Campylobacter* spp, un changement de traitement antibiotique pour couvrir une souche résistante aux fluoroquinolones devra être envisagée (traitement par azithromycine ou l'association amoxicilline/ acide clavulanique en cas d'éléments de sévérité).

Tableau 1 : Principales bactéries impliquées dans les Toxi-Infections Alimentaire Collectives (TIAC) responsables d'une iléo-colite aiguë et leur profil de sensibilité aux antibiotiques

Bactéries	% TIAC symptomatique	Se FQ	Se AZM	Se MZD	Se C3G	Proposition de traitement probabiliste
***Campylobacter* spp**	26,1	41 %	98,8 %	Résistance Naturelle	Résistance naturelle	AZM 500mg/jour – 3 jours / Signe de gravité ou bactériémie : AMOX/Ac. CLAV (<1 % de résistance)
Salmonella enterica non typhi	12,2	75 %	99,4 %	Résistance Naturelle	98,6 %	AZM 500 mg/jour – 3 jours
Yersinia spp	1,4	99,9 %	Résistance Naturelle	Résistance Naturelle	100 %	Ofloxacine 200 mg/12h – 7 jours Alternative Doxycycline 100 mg/12 h – 7 jours
***E. coli* productrice de Shiga-Toxine**	1,2	81,1-100 %	100 %	Résistance Naturelle	99 %	Indication discutée- Possibilité de traiter par AZM 500 mg/ jour – 3 jours
Shigella	0,2	77 %	76 %	Résistance Naturelle	94 %	Selon Antibiogramme ++ Ceftriaxone 2 g/j- 5 jours – Alternative possible AZM 500 mg/jour – 3 jours/ CIP 500 mg/12 h 3-5 j

Se : Sensibilité ; FQ : fluoroquinolones ; AZM : azitromycine ; MZD : métronidazole ; C3G : céphalosporine de 3e génération ; AMOX/ Ac. CLAV : amoxicilline/ acide clavulanique ; CIP : ciprofloxacine. Source : (1,2,3,4).

À noter que seulement 50 % des prélèvements infectieux réalisés dans un contexte d'iléo-colite aiguë permettront l'identification d'un agent pathogène. Ce chiffre pourrait toutefois évoluer avec la diffusion des techniques diagnostiques moléculaires par PCR dans les selles (y compris à partir d'écouvillon rectal). Par ailleurs, les coprocultures standards nécessitent au moins 5 jours d'incubation. Ainsi, dans un grand nombre de cas, l'évolution pourra être cliniquement favorable avec un traitement antibiotique probabiliste sans que l'on n'obtienne de diagnostic précis. La réalisation de sérologies *Yersinia* spp, *Campylobacter* spp et *Anisakis simplex* (nématode parasite associé à l'ingestion de poisson cru non congelé) entre 4 et 8 semaines après l'épisode clinique peut permettre un diagnostic rétrospectif.

Colite survenant dans un contexte de prise récente ou en cours d'antibiotiques

En cas de prise récente d'antibiotiques (<1 mois), *a fortiori* en contexte nosocomial, la première cause de colite aiguë infectieuse est une infection à *C. difficile* toxinogène (6). Son diagnostic repose sur l'identification d'une souche de *C. difficile* productrice de toxine par méthode immuno-enzymatique ou PCR. L'identification seule de la présence de *C. difficile* sans toxine ne permet pas d'affirmer le diagnostic. En effet, près de 3 % de la population générale sont porteurs asymptomatiques de *C. difficile* non toxinogène. À noter que dans 30 % des cas de colite à *C. difficile* communautaire aucun facteur de risque ou de prise d'antibiotique n'est identifié (7). Il convient donc de rechercher ce germe systématiquement devant tout tableau de colite aiguë y compris en situation communautaire.

Une fois le diagnostic posé, le traitement repose sur une antibiothérapie par fidaxomicine ou vancomycine per os. Les dernières recommandations publiées en 2021 des sociétés savantes de maladies infectieuses américaine et européenne ont positionné la fidaxomicine en première intention du fait d'un risque diminué de récidive entre 10 et 15 % et d'une efficacité identique à la vancomycine, voire possiblement supérieure chez les patients avec un cancer (8,9). Malgré son coût élevé (1 300 € la cure complète), la fidaxomicine est donc à privilégier en première intention, surtout en cas de facteurs de risque de récidive (âge ≥ 65 ans, ICD nosocomiale, hospitalisation de moins de 3 mois, poursuite d'une antibiothérapie concomitante ou d'un traitement par inhibiteur de la pompe à proton).

La vancomycine *per os* à la dose de 125 mg 4 fois par jour pendant 10 jours est également une alternative en traitement de première intention. Ce traitement comme la fidaxomicine nécessite une prescription et une délivrance hospitalières. Toutefois la vancomycine présente pour principal inconvénient de nécessiter la reconstitution du produit par le patient à partir des flacons destinés au traitement intraveineux. Du fait des difficultés d'accès possible et du coût de la fidaxomine, on peut envisager en cas de suspicion diagnostique de débuter initialemment un traitement probabiliste par métronidazole 500 mg/8 h, actif également sur *C. difficile* bien que d'efficacité moindre et qui sera à modifier en cas d'infection confirmée (10) (figure 1).

Klebsiella oxytoca, une bactérie commensale du côlon est le deuxième germe responsable de colite associée aux antibiotiques. En effet, certaines souches de *K oxytoca* productrices d'une toxine inhibant la synthèse de l'ADN sont à l'origine d'une colite classiquement décrite hémorragique et de localisation droite mais pouvant être également étendue (11). Elle est particulièrement à suspecter chez des patients exposés aux pénicillines ou à la pristinamycine. *K. oxytoca* serait à l'origine de 50 à 80 % des cas de colites hémorragiques *C. difficile* négatives après antibiotiques (12). À noter que la recherche de *K. oxytoca* sur les coprocultures standards n'est pas systématiquement réalisée par les laboratoires et que la demande doit donc être précisée spécifiquement au moment de l'envoi du prélèvement. Le traitement de *K. oxytoca* repose en première intention sur l'arrêt de

l'antibiothérapie responsable permettant le plus souvent la résolution des symptômes. En cas de persistance ou de signe de gravité, le traitement doit être orienté suivant les résultats de l'antibiogramme et repose sur l'utilisation des céphalosporines de 3e génération en première intention.

L'exposition aux antibiotiques peut également favoriser la colonisation et l'infection par les bactéries pathogènes classiquement associées aux Toxi-Infections Alimentaires Collectives (TIAC) et celles-ci doivent donc être systématiquement recherchées et prises en compte dans la stratégie thérapeutique initiale.

Éléments cliniques pouvant orienter le choix de l'antibiothérapie initiale

Les éléments anamnestiques suivants doivent être recherchés systématiquement pour orienter le choix d'une antibiothérapie initiale :

- La notion de prise récente d'antibiotiques (jusqu'à 1 mois avant le début des signes) devant faire suspecter plus spécifiquement une colite à *C. difficile* toxinogène ou à *Klebsiella oxytoca*.
- L'existence d'un facteur d'exposition particulier alimentaire (consommation d'aliments à base d'œufs crus dont mayonnaise, de lait cru, tartares de viandes, de poissons ou de crustacés, poulet rosé, viande non brune à cœur notamment) ainsi que la survenue de cas groupés orientant vers une toxi-infection alimentaire collective (définie par la survenue d'au moins 2 cas de symptomatologie similaire en rapport avec la même prise alimentaire).
- La notion de voyage à l'étranger devant faire rechercher des pathogènes particuliers (amibiase, paludisme) et certains profils de résistances particuliers (entérobactéries productrices de carbapénémase, entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargie).
- L'existence d'une immunodépression innée ou acquise devant faire rechercher des pathogènes spécifiques comme le CMV, les cryptosporidies et microsporidies.
- La notion d'antécédent personnel ou familial de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) qui modifiera le suivi envisagé et les modifications thérapeutiques à envisager en complément ou en alternative d'une antibiothérapie initiale.
- Un antécédent d'allergie ou d'effet secondaire grave à un traitement par antibiotiques (notamment tendinopathie aux fluoroquinolones, neuropathie sous métronidazole).
- Dans un contexte de syndrome rectal, un rapport sexuel anal non protégé dans le mois précédant le début des symptômes doit également être systématiquement recherché, orientant vers une rectite à *Chlamydia trachomatis* (incubation de 20 à 25 jours) ou *Neisseria gonorrhoeae* (incubation de 2 à 7 jours), ou plus rarement une syphilis ou une rectite à HSV. Un examen ano-périnéal associé à la réalisation de prélèvements spécifiques par écouvillonnage ano-rectal sera alors indiqué.

Lorsque disponible et pour les formes de colite avec atteinte distale, la réalisation d'une recto-sigmoïdoscopie précoce notamment en cas d'évolution de plus de 7 jours de la symptomatologie digestive permet de réaliser des biopsies coliques et iléales ainsi que des prélèvements infectieux (liquide d'aspiration avec lavage de la muqueuse avec quelques mL de sérum physiologique pour envoi en bactériologie pour coprocultures et recherche de *C. difficile*). L'examen anatomo-pathologique des biopsies permettra notamment d'orienter vers un diagnostic différentiel comme une MICI avec la recherche d'éléments en faveur d'une chronicité de l'inflammation digestive (distorsions architecturales des cryptes, infiltrat lympho-plasmocytaire, granulome épithélioïde sans nécrose caséeuse) ou la recherche d'éléments évocateurs d'une tuberculose intestinale (granulome avec une nécrose caséeuse classiquement dans 40 % des cas), plus rare en France. Le tableau 2 présente les principaux germes suspectés en fonction du tableau clinique initial et l'antibiothérapie probabiliste proposée.

En pratique, au service d'accueil des Urgences ou en consultation, il est licite en cas de forme fortement symptomatique de débuter un traitement antibiotique probabiliste immédiatement après réalisation des prélèvements microbiologiques associés à une réévaluation clinique rapide.

Ainsi au vu de l'épidémiologie actuelle, un traitement probabiliste par azithromycine (modalités de prescription décrites dans le tableau 3) pour couvrir les principaux pathogènes d'origine alimentaire associé à un traitement par métronidazole *per os* pour couvrir une possible infection à *C. difficile* permet de cibler les causes majoritaires d'iléo-colite infectieuse non grave. En cas de négativité de la recherche de *C. difficile* toxinogène (résultats normalement disponibles en moins de 24 h), le traitement par métronidazole pourra être interrompu. De même, en cas de recherche de *C. difficile* toxinogène positive, le traitement par azithromycine devra être interrompu et le métronidazole relayé par de la fidaxomicine *per os* (la vancomycine *per os* est également une alternative avec les limites listées ci-dessus).

L'utilisation de l'azithromycine doit toutefois être considérée avec prudence chez les patients avec un risque d'allongement du QT (co-prescription de traitement allongeant le QT, syndrome de QT long connu, insuffisance cardiaque sévère, bradycardie sévère, trouble ionique avec retentissement sur l'intervalle QT -hypokaliémie, hypomagnésémie). En effet, un surrisque de torsade de pointe a été identifié chez les patients à haut risque cardiovasculaire au sein d'un registre américain (13). Ce sur-risque n'a toutefois pas été identifié chez les sujets de moins de 65 ans au sein d'une cohorte nationale danoise (14). De même, l'azithromycine interagit avec de nombreux autres médicaments, et il conviendra de vérifier l'absence d'association dangereuse au moment de la prescription (contre-indication absolue en association avec la colchicine, dérivés de l'ergot de seigle, augmentation de l'exposition aux antivitamines K, digoxine, ciclosporine,...). En cas de contre-indication aux macrolides, un traitement par fluoroquinolones (ofloxacine, ciprofloxacine, levofloxacine) en association avec le métronidazole est une alternative possible, même s'il expose à un risque plus élevé d'échec en cas d'infection à *Campylobacter* spp.

En l'absence de réponse clinique après un traitement initial de l'iléo-colite, une endoscopie digestive diagnostique devra être réalisée pour l'obtention de biopsies à la recherche d'éléments en faveur d'un diagnostic différentiel comme une MICI ou une cause ischémique.

Tableau 2 : Principaux pathogènes suspectés en fonction du contexte clinique et leur traitement de première intention (forme non grave). C3G : céphalosporine de 3e génération

Contexte clinique	Principaux germes impliqués	Traitement recommandé (forme non grave)
Iléo-colite aiguë	- *Campylobacter* spp - *Salmonella enterica non typhi* - *Shigella* - *E. coli* productrice de SHIGA-toxine (contexte de SHU+++) - *C. difficile* - *K. oxytoca* (si ATB <1 mois)	- Azithromycine - *Alternative* Fluoroquinolones (ofloxacine/ ciprofloxacine) - Pas de traitement ou Azithromycine - Fidaxomicine ou Vancomycine *per os* - Arrêt ATB causale +/- C3G
Iléite aiguë	- *Yersinia* spp - *Campylobacter* spp - *Salmonella* - *Anisakis simplex* (ingestion poisson cru)	- Fluoroquinolones (alternative doxycyclines) - Azithromycine - Idem - Pas de traitement
Retour de voyage en pays tropicales	- *Entamoeba histolytica* - Bactéries multi-résistantes (Entérobactéries BLSE ou EPC) - Bactéries communautaires	- Métronidazole + Amoebicide de contact - Traitement en fonction de l'antibiogramme - Idem
Rectite aiguë	- *Chlamydia trachomatis* - *Neisseria gonorrhoeae* - *Treponema pallidum* - *Herpes virus* - *Entamoeba histolytica*	- Doxycycline - C3G monodose - Benzathine benzylpénicilline (Extencilline) IM - Valaciclovir - Métronidazole + Amoebicide de contact
Immunodépression	- Bactéries communautaires - CMV - Cryptosporidies/ microsporidies	- C3G IV (hors *C. difficile* ou *Campylobacter spp*) - Ganciclovir IV - Correction de l'immunodépression/ nitazoxanide en ATU

En cas d'éléments de gravité clinique (sepsis avec un score qSOFA ≥ 2), ou radiologiques (péritonite, pneumatose pariétale, aéroportie, perforation), le bilan microbiologique initial sera étendu à la réalisation d'hémocultures et un traitement probabiliste à large spectre permettant de couvrir les pathogènes digestifs pourra être débuté par une céphalosporine de 3e génération qui couvrira les principales entérobactéries et streptocoques digestifs (ceftriaxone 1 g/24 h IV ou cefotaxime 1 g/8 h) associée au métronidazole (500 mg/8 h *per os* ou IV) qui ciblera les bactéries anaérobies. L'objectif principal de ce traitement antibiotique probabiliste sera le traitement d'une éventuelle translocation bactérienne tout en cherchant à contrôler l'infection intestinale, ce qui justifie le spectre large d'emblée recherché par cette stratégie thérapeutique. En cas d'infection à *Campylobacter* spp documentée, espèce naturellement résistante aux céphalosporines de 3e génération, le traitement à privilégier dans un second temps sera l'association amoxicilline/acide clavulanique (< 1 % de résistance décrite).

La figure 1 fait la synthèse des différents traitements recommandés et présente une proposition d'algorithme décisionnel dans le choix de l'antibiothérapie probabiliste en contexte d'iléo-colite infectieuse aiguë en fonction du contexte clinique.

Iléo-colite infectieuse chronique

En pratique, les tableaux cliniques d'iléo-colites chroniques purement infectieuses sont rares. L'étiologie principale est la tuberculose intestinale dont le traitement repose autant que possible sur l'identification et l'antibiogramme de *Mycobacterium tuberculosis* (plus rarement *Mycobacterium bovis*) au niveau de la muqueuse, d'un liquide d'ascite ou d'un prélèvement respiratoire et l'utilisation d'une quadrithérapie antituberculeuse standard de 6 mois dans la plupart des cas pour *M. tuberculosis* (*M. bovis* étant naturellement résistant au pyrazinamide, une trithérapie de 9 mois est le plus souvent utilisée). Dans certains contextes d'immunodépressions on peut toutefois rencontrer des tableaux d'iléo-colites chroniques liées aux germes classiquement impliqués dans les iléo-colites aiguës (yersiniose chronique chez les patients avec une hémochromatose, colites récidivantes à *Campylobacter* spp chez les patients très immunodéprimés en particulier avec hypo-gammaglobulinémie, colites virales chez les transplantés…) mais dont la prise en charge ne peut se concevoir qu'en lien avec une équipe d'infectiologie au cas par cas.

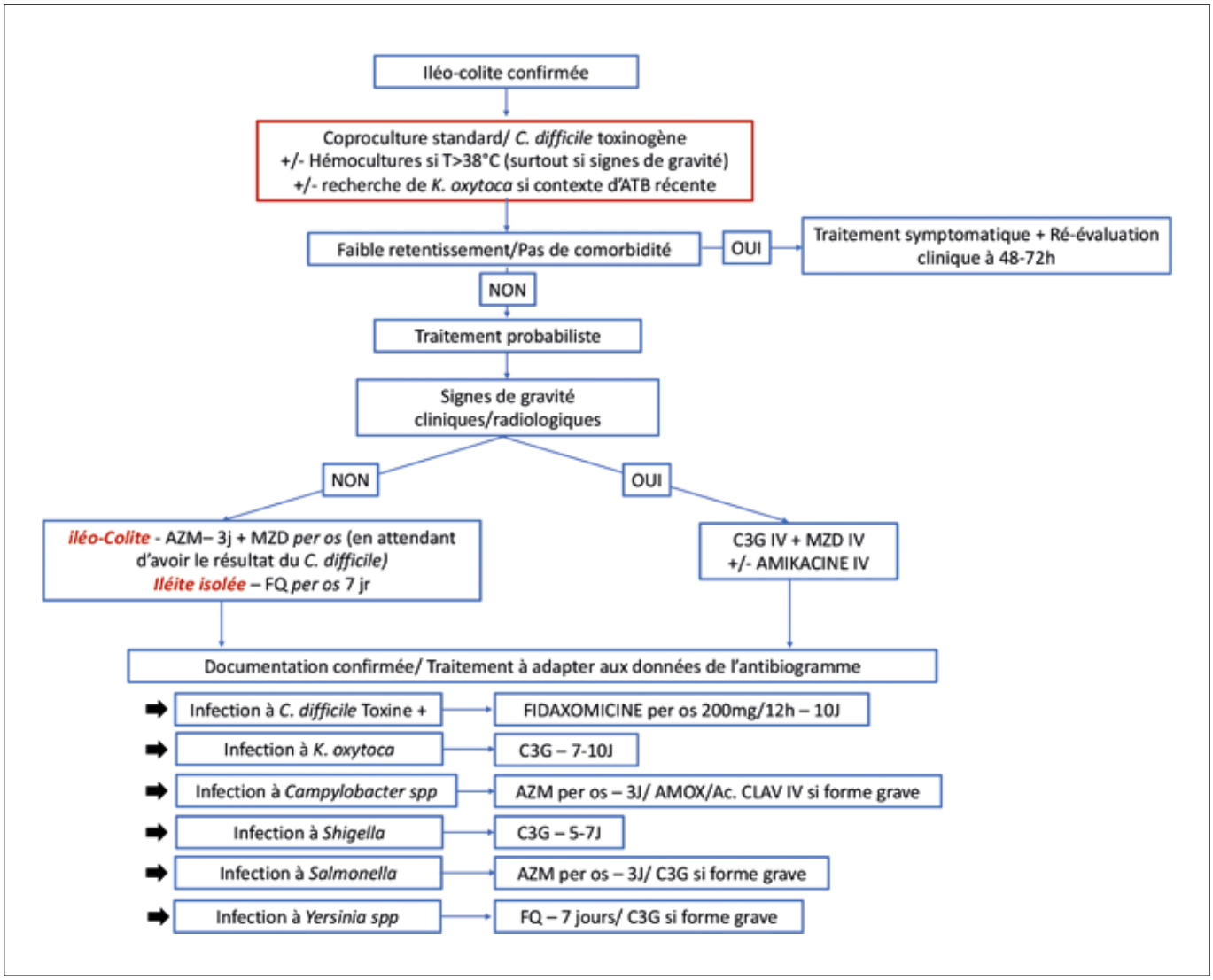
Traitement antibiotique d'une appendicite aiguë

La prise en charge chirurgicale reste le traitement de première intention de l'appendicite aiguë en France en 2021. Malgré 7 essais contrôlés randomisés évaluant la possibilité d'un traitement uniquement médical des formes non compliquées, cette approche n'a pas fait la preuve de sa pertinence clinique sur le long terme (15). En effet, dans ces différents essais, le traitement uniquement médical était associé à un taux de récidive de l'appendicite de près de 30 % dans l'année suivante ainsi qu'un plus grand nombre de complications en particulier en cas de stercolithe appendiculaire (16,17). Aucun protocole d'antibiothérapie spécifique n'a pu démontrer une supériorité par rapport aux autres.

Le choix de l'antibiothérapie, son indication et sa durée dépendent des constatations per opératoires (18) :

- Appendicite simple : pas de traitement antibiotique en post-opératoire
- Appendicite gangréneuse/abcès appendiculaire : amoxicilline/acide clavulanique intra-veineux 1 g/8 h pendant 48 h
- Phlegmon appendiculaire : amoxicilline/acide clavulanique intra-veineux 1 g/8 h pendant 48 h + une injection d'amikacine 15 à 30 mg/kg.

Figure 1 : Proposition d'algorithme décisionnel pour le choix d'une antibiothérapie dans un contexte d'iléite ou d'iléocolite aiguë présumée infectieuse



ATB : antibiothérapie ; AZM : AZITHROMYCINE ; MZD : METRONIDAZOLE ; C3G : Céphalosporines de 3e génération ; FQ : fluoroquinolones ; AMOX : AMOXICILLINE ; Ac. CLAV : Acide CLAVULANIQUE ; À partir de : www.ePOPI.fr

- En cas d'allergie aux beta-lactamines : métronidazole 500 mg/8 h + amikacine 15 à 30 mg/kg.

En cas de forme compliquée la durée de traitement est de 1 à 5 jours.

Traitement antibiotique d'une diverticulite aiguë

Diverticulite non compliquée sans facteur de risque de complication

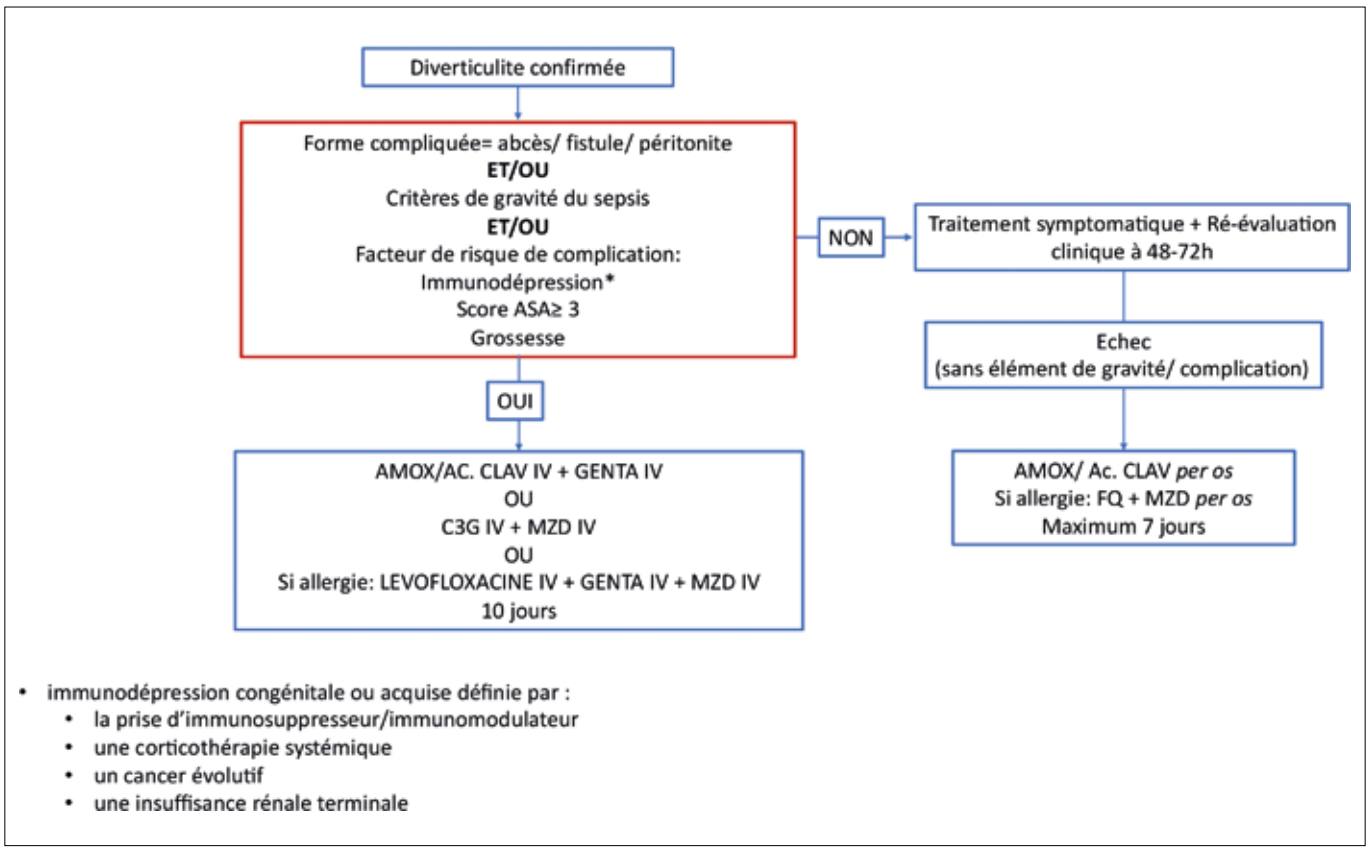
Une diverticulite non compliquée (stade Hinchey ≤ Ia= inflammation diverticulaire ou phlegmon péricolique) est définie par l'absence d'abcès péricolique ou pelvien ou de péritonite. Plusieurs essais contrôlés randomisés ont montré que l'absence de traitement antibiotique chez ces patients n'était pas associée à un sur-risque de complication ou de récidive dans l'année. L'abstention thérapeutique en dehors d'un traitement symptomatique est aujourd'hui la règle [recommandations Grade A, HAS 2017 ; (19)]. Toutefois en cas de non réponse au traitement symptomatique seul, une antibiothérapie par voie orale est alors recommandée associant amoxicilline + acide clavulanique 1 g/8 h, ou en cas d'allergie, une fluoroquinolone (levofloxacine 500 mg/24 h ou ciprofloxacine 500 mg/12 h) associée au métronidazole 500 mg/8 h. Ce traitement antibiotique ne doit pas dépasser 7 jours (19).

Diverticulite compliquée ou avec facteur de risque de complication

Les éléments suivants doivent faire débuter un traitement antibiotique par voie intra-veineuse sans délai :

- La présence de signes de mauvaise tolérance du sepsis (score qSOFA≥2 défini par la présence d'au moins 2 éléments parmi les suivants : une pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg, fréquence respiratoire ≥ 22 cycles/minute, confusion) ;
- Une immunodépression congénitale ou acquise définie par la prise d'immunosuppresseur, une corticothérapie systémique, la notion de cancer évolutif et une insuffisance rénale terminale ;

Figure 2 : Algorithme décisionnel pour l'indication et le choix de l'antibiothérapie dans la diverticulite aiguë



AMOX/ Ac/ CLAV : amoxicilline/ acide clavulanique ; C3G : Céphalosporines de 3e génération ; GENTA : gentamicine ; MZD : métronidazole ; FQ : fluoroquinolones ; Source : (19).

- Score ASA ≥ 3 (i.e patient avec une anomalie systémique sévère) ;
- Grossesse ;
- Diverticulite compliquée avec abcès péri-colique, péritonite localisée ou diffuse (stade Hinchey > Ia) ;

Il est alors recommandé de débuter un traitement antibiotique par voie intra-veineuse par amoxicilline-acide clavulanique 1 g/8 h + gentamicine 3 à 6 mg/kg, OU cefotaxime 1 g/8 h + métronidazole 500 mg/8 h, OU ceftriaxone 1 g/24 h + métronidazole 500 mg/8 h. En cas d'allergie prouvée, une association levofloxacine 500 mg/24 h + gentamicine 3 à 6 mg/kg + métronidazole 500mg/8h est possible. La durée du traitement n'est pas codifiée, mais une durée de 10 jours est habituellement décrite. Un drainage radiologique est recommandé en cas d'abcès diverticulaire ≥ 3 cm lorsque celui-ci est possible. L'indication à une chirurgie en urgence est à réserver aux patients en échec de la prise en charge médicale +/- radiologique initiale ou en cas de signe péritonite clinique ou d'instabilité hémodynamique (19). La stratégie thérapeutique pour le choix et les modalités de l'antibiothérapie est résumée figure 2.

Le tableau 3 résume les posologies et mode d'administration des principaux antibiotiques utilisées dans les infections digestives.

Références

1. VAN C, CAUTEREN DV, STRAT YL, SOMMEN C, BRUYAND M, TOURDJMAN M, *et al.* Estimation de la morbidité et de la mortalité liées aux infections d'origine alimentaire en France métropolitaine, 2008-2013. Estim Morb Mortal Liées Aux Infect Orig Aliment En Fr Métropolitaine 2008-2013 2018.
2. Rapports d'activité du CNR des Escherichia coli, Shigella, Salmonella. Inst Pasteur 2016. https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/escherichia-coli-shigella-salmonella/rapports-d-activite (accessed October 16, 2021).
3. Rapports / Lectures du CNR de la Peste et autres Yersinioses. Inst Pasteur 2016. https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/peste-autres-yersinioses/rapports-lectures (accessed October 16, 2021).
4. Bilans annuels CNRCH | Centre National de Référence des Campylobacters et Hélicobacters n.d. https://www.cnrch.fr/bilans-et-publications/bilans-annuels-cnr-ch/ (accessed October 16, 2021).
5. Puylaert JB, Vermeijden RJ, van der Werf SD, Doornbos L, Koumans RK. Incidence and sonographic diagnosis of bacterial ileocaecitis masquerading as appendicitis. Lancet Lond Engl 1989;2:84–6. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90322-x.
6. Colomb-Cotinat M, Assouvie L, Durand J, Daniau C, Leon L, Maugat S, *et al.* Epidemiology of Clostridioides difficile infections, France, 2010 to 2017. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull 2019;24. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.35.1800638.
7. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, *et al.* Burden of Clostridium difficile infection in the United States. N Engl J Med 2015;372:825–34. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408913.
8. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, *et al.* Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of Clostridioides difficile Infection in Adults. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2021;73:755–7. https://doi.org/10.1093/cid/ciab718.

Tableau 3 : Principaux antibiotiques utilisés dans le traitement des infections digestives, posologies, précautions d'emploi et principaux effets indésirables

Antibiotiques/ classe	Voie d'administration	Posologie usuelle	Précautions d'emploi et principaux effets indésirables	Adaptation à la fonction rénale
AZITHROMYCINE	*Per os*	500 mg/jour – 3 jours	- Risque d'allongement du QT - Interactions médicamenteuses (antivitamines K, statines, digoxine, amiodarone, ciclosporine, tacrolimus...) - Contre-indication en association avec la colchicine/ Dérivés de l'ergot de seigle - Contre-indication en cas d'insuffisance hépatique sévère	NON
Fluoroquinolones : - **OFLOXACINE** - **CIPROFLOXACINE** - **LEVOFLOXACINE**	*Per os* ou IV	200 mg/12 h 500 mg/12 h 500 mg/24 h	- Photosensibilisation - Risque de tendinopathie - Confusion en particulier chez le sujet âgé - En cas de grossesse préférer la ciprofloxacine possible quel que soit le terme	OUI
Céphalosporines de 3ème génération : - **CEFTRIAXONE** - **CEFOTAXIME**	IV ou IM IV	1 g/24 h 1 g/8 h	Réaction immuno-allergique (cutanée/ hépatique/ hématologique)	NON OUI
AMOXICILLINE/ ACIDE CLAVULANIQUE	*Per os* ou IV	1 g/8 h	- Réaction immuno-allergique (cutanée/ hépatique/ hématologique) - Diarrhées motrices sous traitement	OUI (<30 ml/min)
DOXYCYCLINE	*Per os* - (prendre assis ou debout avec un grand verre d'eau)	100 mg/12 h	- Ulcérations œsophagiennes - Photosensibilisation - Contre-indication < 8ans	NON
METRONIDAZOLE	*Per os* ou IV		- Neuropathie dose-dépendante - Effet antabuse vis-à-vis de l'alcool - Dysgueusie	NON
VANCOMYCINE	*Per os*	125 mg/6 h	-	NON (pas/ peu d'absorption systémique en prise *per os*)
FIDAXOMICINE	*Per os*	200 mg/12 h	-	NON (pas/ peu d'absorption systémique)

9. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, *et al.* European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis 2021:S1198-743X(21)00568-1. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.038.

10. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, *et al.* Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2018;66:e1–48. https://doi.org/10.1093/cid/cix1085.

11. Beaugerie L, Metz M, Barbut F, Bellaiche G, Bouhnik Y, Raskine L, *et al.* Klebsiella oxytoca as an agent of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc 2003;1:370–6. https://doi.org/10.1053/s1542-3565(03)00183-6.

12. Polage CR, Solnick JV, Cohen SH. Nosocomial Diarrhea: Evaluation and Treatment of Causes Other Than Clostridium difficile. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2012;55:982–9. https://doi.org/10.1093/cid/cis551.

13. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. N Engl J Med 2012;366:1881–90. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003833.

14. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of Azithromycin and Death from Cardiovascular Causes. N Engl J Med 2013;368:1704–12. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300799.

15. Collard MK, Christou N, Lakkis Z, Mege D, Bridoux V, Millet I, *et al.* Appendicite de l'adulte : recommandations pour la pratique clinique de la Société française de chirurgie digestive (SFCD) et de la Société d'imagerie abdominale et digestive (SIAD). J Chir Viscérale 2021;158:263–73. https://doi.org/10.1016/j.jchirv.2020.09.011.

16. CODA Collaborative, Flum DR, Davidson GH, Monsell SE, Shapiro NI, Odom SR, *et al.* A Randomized Trial Comparing Antibiotics with Appendectomy for Appendicitis. N Engl J Med 2020;383:1907–19. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2014320.

17. Harnoss JC, Zelienka I, Probst P, Grummich K, Müller-Lantzsch C, Harnoss JM, *et al.* Antibiotics Versus Surgical Therapy for Uncomplicated Appendicitis: Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Trials (PROSPERO 2015: CRD42015016882). Ann Surg 2017;265:889–900. https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002039.

18. Montravers P, Dupont H, Leone M, Constantin Jean-M, Mertes P-M, Laterre P-F, *et al.* Prise en charge des infections intra-abdominales. Anesth Réanimation 2015;1:75–99. https://doi.org/10.1016/j.anrea.2014.12.006.

19. Jessica L. Haute Autorité de santé 2017:166.

5

Les cinq points forts

- L'association azithromycine/ métronidazole permet de cibler les principaux germes à l'origine d'une iléo-colite infectieuse aiguë en France métropolitaine.
- Le traitement antibiotique probabiliste des iléites infectieuses sans atteinte colique repose sur un traitement par fluoroquinolones en première intention.
- Le traitement d'une colite à *C. difficile* producteur de toxine repose sur la vancomycine *per os* ou la fidaxomicine pendant 10 jours en première intention.
- La prise en charge d'une appendicite aiguë reste en première intention chirurgicale associée en cas de forme compliquée à un traitement antibiotique de moins de 5 jours par amoxicilline/ acide clavulanique.
- La prise en charge d'une diverticulite sigmoïdienne non compliquée ne nécessite pas de traitement antibiotique en première intention, mais en cas de non réponse au traitement symptomatique un traitement par amoxicilline/acide clavulanique est recommandé.

Virus de l'hépatite B en situations particulières : grossesse, immunosupression, PMA et vie professionnelle

Isabelle ROSA

Service d'hépato-gastroentérologie - CHI Créteil - 40 avenue de Verdun - 94010 CRÉTEIL
Isabelle.rosa@chicreteil.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir prévenir la transmission materno-fœtale du virus B
- Connaître les modalités thérapeutiques du VHB chez la femme en âge de procréer et lors d'une grossesse
- Connaître le risque de réactivation virale B sous immunosuppresseurs et ses modalités de prise en charge (traitement et surveillance)
- Connaître les recommandations en cas de procréation médicalement assistée
- Connaître les professions à risque de transmission virale B, la réglementation et les indications de traitements ainsi que la surveillance

LIEN D'INTÉRÊTS

L'auteure ne déclare aucun conflit d'intérêt.

MOTS-CLÉS

Hépatite B, transmission materno-foetale, dépistage intra familial, grossesse, réactivation virale B traitement préemptif, immunosuppression, risque professionnel

ABRÉVIATIONS

OMS : organisation mondiale de la santé
AgHBs : Antigène HBs
VHB : virus de l'hépatite B
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
CRAT: centre de référence sur les agents tératogènes
EASL : european association for the study of the liver
IIU : implantation intra utérine
FIV : fécondation in vitro
ICSI : fécondation in vitro avec micro injection
MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin
IBODE : infirmier de bloc opératoire
ARS : agence régionale de santé

Introduction

L'OMS estime que 296 millions de personnes vivaient avec une infection chronique par l'hépatite B en 2019, avec 1,5 million de nouvelles infections chaque année (1). La prise en charge de l'hépatite chronique B est complexe et prend en compte de nombreux paramètres tels que le degré de fibrose, le niveau de réplication virale. Certaines situations cliniques particulières nécessitent une prise en charge spécifique détaillée ci-dessous.

Hépatite B chez la femme en âge de procréer

Les données nationales montrent un dépistage plus fréquent chez les femmes (67 % des dépistages en 2015) et notamment celles en âge de procréer (2). C'est dans la classe d'âge des 20-29 ans que les femmes (36,7 %) diagnostiquées positives sont les plus nombreuses (3). Cette fréquence élevée s'explique par le dépistage obligatoire de l'AgHBs au premier trimestre de la grossesse dans tous les pays ayant accès au dépistage. En France, ce dépistage est obligatoire depuis 1980 de même que le dépistage du VIH. Le rapport Dhumeaux de 2014 préconise par ailleurs d'y associer le dépistage de l'hépatite C (4). La transmission maternofœtale dite transmission verticale est le mode de contamination le plus fréquent, notamment en Asie et en Afrique. La contamination se fait au moment de l'accouchement à l'occasion de microtransfusions maternofœtales au cours du travail et par l'intermédiaire des sécrétions vaginales durant le passage dans la filière génitale.

L'hépatite B n'est pas un facteur de stérilité chez la femme ou chez l'homme et n'expose pas à un risque d'accouchement prématuré. Il n'a pas été démontré de risque augmenté de malformation fœtale chez les enfants nés de mère infectée par le VHB.

La découverte d'un AgHBs positif chez une femme enceinte implique la réalisation d'un dépistage intra-familial (conjoint, autres enfants ou personnes au domicile). La sérologie Delta doit également être réalisée. La quantification de la charge virale du VHB doit être réalisée et contrôlée au 6e mois de grossesse. Il est habituel de constater une augmentation d'au moins 1 Log 10 de la charge virale au 6e mois. Les facteurs associés à la contamination de l'enfant sont la présence de l'Ag HBe et une réplication virale élevée, supérieure à 7 LogUI/ml, constamment associée. Ainsi, le résultat de la charge virale du 6e mois va conditionner la prise en charge thérapeutique de la mère pour le dernier trimestre. Si la charge virale est supérieure à 200 000 UI/ml, ou si le taux d'AgHBs est supérieur à 4 log10 IU/ml, un traitement antiviral doit être instauré. Le traitement recommandé est le ténofovir, classé B dans les données du CRAT ; l'entécavir classé C n'étant pas recommandé au cours de la gros-

sesse. Le traitement va permettre de faire baisser de façon significative la charge virale maternelle, et diminuer le taux de contamination malgré la vaccination de 15 % à 0 % (5).

Le mode d'accouchement n'est pas un facteur de risque de contamination et la césarienne n'est pas systématique. Le traitement maternel est habituellement poursuivi pendant au moins 12 semaines après l'accouchement. L'allaitement est autorisé du fait du faible passage du médicament actif dans le lait maternel. L'arrêt du traitement maternel sera fonction du statut hépatique de la mère et de l'évaluation de la fibrose en post-partum : les critères de traitement étant ceux des hépatites chroniques liées au VHB.

S'agissant de l'enfant, la vaccination doit être pratiquée impérativement à la naissance, selon un schéma en trois injections (une dose à la naissance, puis à 1 et 6 mois) avec le vaccin HBVAXPRO 5µg® ou le vaccin ENGERIX® B10 µg ; la première dose étant associée à l'administration d'immunoglobulines anti-HBs. Un schéma à quatre doses (une dose à la naissance, puis à 1,2 et 6 mois) est recommandé pour les prématurés de moins de 32 semaines et/ou de poids inférieur à 2 kg. Un contrôle sérologique à la recherche de l'Ag HBs et un titrage des anticorps anti-HBs, est préconisé à partir de l'âge de 9 mois.

Lorsque l'AgHBs est découvert chez une jeune femme en âge de procréer, la prescription du traitement sera réalisée selon les recommandations habituelles de l'EASL, principalement en fonction du stade de fibrose, du taux d'ADN viral B. Si le stade de fibrose n'est pas sévère et qu'il existe un projet immédiat de grossesse avec un taux d'ADN du VHB < 200 000 UI/ml, le traitement pourra être décalé en post partum. S'il existe une indication forte de traitement, celui-ci pourra être débuté avant la grossesse. La molécule utilisée sera alors le ténofovir. Si la grossesse survient chez une patiente déjà traitée, le traitement par ténofovir pourra être poursuivi. En cas de traitement par Entécavir, un switch sera effectué pour le ténofovir.

En cas de cirrhose virale B et grossesse, le problème majeur sera la majoration de l'hypertension portale. Il faudra donc éradiquer les varices œsophagiennes au mieux avant la grossesse ou avant le sixième mois. Le risque de décompensation de la cirrhose sur le mode ascitique est plus rare mais dépend du degré d'insuffisance hépatique de la mère. Dans ce cas, la césarienne est à éviter (risque de fuite d'ascite, d'infection et d'hémorragie).

Procréation médicale assistée et hépatite B

L'infection par le VHB ne diminue pas la fertilité féminine ou masculine. Néanmoins, la découverte d'un AgHBs positif chez un des partenaires d'un couple consultant pour une procréation médicale assistée oblige à une prise en charge dans un laboratoire dit « à risque viral ». Le laboratoire doit être agréé pour cette activité spécifique avec un circuit séparé pour le recueil et le traitement des gamètes. Cette procédure vise à éviter toute contamination virale des boites de culture d'embryons des autres couples indemnes de ces pathologies et de garantir la sécurité sanitaire du personnel manipulant les gamètes et les embryons. Cette procédure doit être mise en place pour la prise en charge en Insémination Intra Utérine (IIU) ou en Fécondation In Vitro sans micro injection (FIV) ou en Fécondation In Vitro avec micro injection (ICSI).

Les femmes enceintes infectées par le VHB chez qui il est nécessaire de réaliser un geste invasif pour un test génétique doivent être informées de la possibilité de transmission maternofœtale du VHB. Ce risque de transmission augmente en fonction de la charge virale du VHB. Un taux > 7 log 10 UI/mL entraîne un risque de transmission plus élevé. De même, ce risque est très faible pour une amniocentèse et augmente en fonction du niveau d'invasivité de la procédure, plus important s'il s'agit d'une biopsie de trophoblaste. Il n'existe pas de recommandations de traitement précises dans ce cas (6).

Réactivation virale B et immunosuppresseurs

Il existe un risque important de réactivation virale B chez des patients recevant un traitement immunosuppresseur. L'incidence de la réactivation est mal connue. La réactivation virale B peut aller de l'élévation mineure des transaminases à l'hépatite fulminante. La réactivation virale B peut survenir pendant le traitement immunosuppresseur ou dans les mois qui suivent son arrêt. La réactivation virale B se définit par une élévation de la charge virale B suivie par l'élévation des transaminases.

La chimiothérapie des cancers hématologiques a été le premier traitement incriminé. Néanmoins, les chimiothérapies des cancers solides sont également responsables de réactivation virale. Ceci implique le dépistage systématique de l'AgHBS et de l'Ac anti HBc chez tout patient devant être traité par chimiothérapie. Quelques cas de réactivation virale ont également été rapportés après une radiothérapie extensive.

Les traitements immuno-suppresseurs hors cancérologie sont également responsables de réactivation virale. On peut citer les biothérapies utilisées en MICI, en rhumatologie ou en dermatologie. C'est pourquoi le dépistage du VHB doit faire partie du bilan préthérapeutique des biothérapies. Une vaccination contre le VHB doit être réalisée lorsque les marqueurs du virus B sont négatifs (5).

Les corticostéroïdes administrés à une dose supérieure à 40 mg, même pour une durée inférieure à une semaine, peuvent également induire une réactivation. Il est donc primordial d'informer le patient des risques encourus en cas de prise de corticoïdes (7).

Un traitement préemptif par analogues nucléosidique ou nucléotidique doit être instauré avant le début des traitements immunosuppresseurs chez tout patient détecté AgHBs positif ou ayant une charge virale positive.

En cas de positivité de l'Ac anti HBc de façon isolée, une recherche de l'ADN du VHB doit être réalisée, et un traitement devra être instauré en cas de positivité (hépatite B occulte).

Le traitement préemptif sera poursuivi durant toute la durée du traitement et 12 mois après l'arrêt de celui-ci.

Il existe un groupe à haut risque estimé > 10 % de réactivation virale B. Il s'agit des patients recevant du rituximab (anti CD20) seul ou associé à une corticothérapie, ou des patients recevant une greffe de moelle. Un traitement préemptif doit alors être débuté

chez tout patient ayant un marqueur sérologique viral B positif (AgHbs, Ac anti HBc). Dans ce cas, le traitement sera poursuivi au moins 18 mois après l'arrêt des immunosuppresseurs. Une surveillance trimestrielle des transaminases et de la charge virale B est recommandée ainsi qu'une surveillance de la tolérance des analogues nucléotidiques (phophorémie, créatininémie, recherche de protéinurie) (5).

Hépatite B et vie professionnelle

La problématique de l'hépatite B et du milieu professionnel est double : d'une part protéger le travailleur d'une contamination professionnelle, ce qui entraîne une obligation vaccinale pour des professions à risque bien définies, et d'autre part d'éviter la contamination d'un tiers par le travailleur. L'obligation vaccinale des étudiants des professions de santé se justifie donc pour protéger les futurs soignants, en raison des contacts possibles avec des patients susceptibles d'être porteurs du virus, en particulier dans les établissements de santé, mais également pour protéger les patients d'une contamination soignant-soigné.

La liste des professions à risque de transmission virale B est publiée dans l'arrêté du 6 mars 2007. Il s'agit des professions médicales et pharmaceutiques : médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme et pharmacien ; autres professions de santé : aide-soignant, ambulancier, auxiliaire de puériculture, infirmier, infirmier spécialisé, manipulateur d'électroradiologie médicale, masseur-kinésithérapeute, pédicure-podologue, technicien en analyses biomédicales. Néanmoins, tout personnel exposé au risque et n'entrant pas dans le champ de l'obligation vaccinale peut se voir recommander une vaccination *via* le décret no 2008-244 du 7 mars 2008 modifiant le code du travail.

L'article L. 3111-4 du CSP, qui prescrit les obligations vaccinales des professionnels de santé, a donné lieu à trois arrêtés d'application :

- l'arrêté du 15 mars 1991 fixant la liste des établissements ou organismes publics ou privés de prévention ou de soins dans lesquels le personnel exposé doit être vacciné, modifié par l'arrêté du 29 mars 2005 (intégration des services d'incendie et de secours à cette liste).
- l'arrêté du 6 mars 2007 relatif à la liste des élèves et étudiants des professions médicales et pharmaceutiques et des autres professions de santé pris en application de l'article L.3111-4 du CSP, toujours en vigueur.
- l'arrêté du 6 mars 2007 fixant les conditions d'immunisation des personnes visées à l'article L.3111-4 du CSP, abrogé par l'arrêté du 2 août 2013. Celui ci stipule que « les élèves ou étudiants dans les filières précitées sont soumis aux obligations d'immunisation contre le VHB. » Au moment de leur inscription dans un établissement d'enseignement et, au plus tard, avant de commencer leurs stages dans un établissement ou organisme public ou privé de prévention ou de soins, ils apportent la preuve qu'ils satisfont aux obligations d'immunisation. À défaut, ils ne peuvent effectuer leurs stages (8).

Ce même arrêté stipule que les élèves ou étudiants considérés comme non répondeurs à la vaccination peuvent cependant être admis mais dans ce cas, ils sont soumis à une surveillance au moins annuelle des marqueurs sériques du virus de l'hépatite B.

Théoriquement, les personnes porteuses de l'AgHBs et/ou ayant une charge virale détectable ne remplissent pas les conditions d'immunisation et ne peuvent donc pas s'inscrire et accéder à la formation aux professions listées dans l'arrêté du 6 mars 2007. Néanmoins, en pratique, les personnes infectées chroniques par le VHB ne devraient pas se voir interdire *a priori* la formation aux études médicales, dentaires, maïeutiques, ou IBODE mais l'évaluation du risque de transmission soignant-soigné doit avoir lieu le plus précocement possible pendant les études, et avant le début des stages cliniques. Pour les IBODE, l'évaluation doit se faire avant l'entrée dans la formation. Cette évaluation du risque de transmission soignant-soigné inclut le type d'acte pratiqué dans la profession visée par l'étudiant, le type d'exercice, les possibilités de traitement de la maladie et le respect du traitement.

Cette évaluation est confiée en première instance au médecin du travail ou au médecin de prévention, qui peut s'appuyer sur l'avis d'hépatologues, d'infectiologues ou d'hygiénistes.

Dans le cas où l'hépatite B est découverte au cours du cursus d'un étudiant ou chez un professionnel en poste, seul est à prendre en compte le risque de transmission soignant-soigné. Celui-ci dépend du type d'acte de soins réalisé, du respect des précautions standard d'hygiène et de la charge virale plasmatique chez le soignant infecté. Les soins invasifs à haut risque d'exposition au sang, rencontrés dans certaines procédures chirurgicales ou obstétricales, présentent un risque de transmission soignant-soigné. Cela concerne les médecins, chirurgiens, chirurgiens-dentistes, IBODE ou sages-femmes. Dans le cas d'un soignant infecté avec une charge virale indétectable, il n'y a aucune justification à proposer une quelconque limitation d'activité, même en cas de soins invasifs à haut risque d'exposition au sang et à condition d'instaurer une surveillance régulière de la charge virale pour s'assurer de la permanence de son caractère indétectable.

Enfin, selon les recommandations de l'EASL, les travailleurs en santé qui effectuent des procédures à risques et dont l'ADN sérique du VHB est supérieur à 200 UI/ml peuvent être traités en dehors de toute indication hépatologique avec des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques afin de réduire le risque de transmission (5).

Pour les situations complexes, l'ARS peut être sollicitée par la personne elle-même, par le médecin du travail ou de prévention ou par le médecin traitant pour statuer sur les possibilités de poursuite des études ou de l'exercice professionnel ou sur une éventuelle réorientation. L'ARS peut, pour rendre sa décision, s'aider d'un avis d'experts en réunissant une commission régionale *ad hoc*. Cette commission pourra inclure des experts de différentes spécialités (virologie, pathologie infectieuse, hépatologie, hygiène, santé publique, médecine du travail) ainsi que des pairs du professionnel et rendre un avis en veillant à respecter les règles de confidentialité et d'anonymat.

Une contre-indication à la vaccination contre l'hépatite B correspond de fait à une inaptitude à une orientation vers les professions médicales, pharmaceutiques ou paramédicales sauf s'il s'agit d'un poste exclusivement administratif.

Références

1. Hépatite B. https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b

2. Données sur l'hépatite chronique B en France (Sniiram). https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatites-b-et-d/articles/donnees-sur-la-prise-en-charge-de-l-hepatite-chronique-b

3. Brouard C. Hépatites B et C en populations spécifiques. BEH N° 14-15 | 20 juin 2017

4. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014 Sous la direction du Pr Daniel Dhumeaux et sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF5-EASL. https://solidaritessante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatites_2014.pdf

5. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology 2017 vol. 67 j 370–398

6. Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS.Am J Obstet Gynecol. 2016 Jan;214(1):6-14. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.100. Epub 2015 Oct 8.

7. G Lai-Hung Wong 1 2 3, B Wing-Yan Yuen 4, H Lik-Yuen Chan 1 2 3, Y-K Tse 1 2, T Cheuk-Fung Yip 1 2, K Long-Yan Lam 1 2 *et al*. Impact of dose and duration of corticosteroid on the risk of hepatitis flare in patients with chronic hepatitis B. 2019 Feb;39(2):271-279.

8. Bulletin Officiel Santé – Protection sociale – Solidarité no 2014/02 du 15 mars 2014, Page 3

5.

Les cinq points forts

- La découverte d'un AgHBs chez une femme enceinte implique la réalisation d'un dépistage intra-familial. La quantification de la charge virale du VHB doit être réalisée au 6e mois de grossesse et un traitement par ténofovir doit être instauré si elle est supérieure à 200 000 UI/ml.
- La découverte d'un AgHBs lors d'un projet de procréation médicale assistée oblige à une prise en charge dans un laboratoire agréé à risque viral.
- Le dépistage systématique de l'AgHBs et de l'Ac anti HBc doit être réalisé chez tout patient devant être traité par chimiothérapie. En cas d'indication d'un traitement anti-viral préemptif, celui-ci doit être débuté avant la chimiothérapie et poursuivi 12 mois après l'arrêt de celle-ci, 18 mois en cas de traitement par rituximab.
- Les corticostéroïdes administrés à une dose supérieure à 40 mg, même pour une durée inférieure à une semaine, peuvent induire une réactivation virale.
- Seuls les travailleurs en santé ayant une charge virale supérieure à 200 UI/L et effectuant des procédures à risques peuvent être traités en dehors de toute indication hépatologique avec des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques.

Dermatologie proctologique non néoplasique : quelles recettes en pratique ?

Johan CHANAL[1], Jean-Michel DIDELOT[2]

[1] CeGIDD-Centre de Santé Sexuelle - Hôpital Hôtel-Dieu - Parvis Notre Dame - 75004 PARIS
[2] 1019 Av. Professeur Louis Ravaz - 34000 MONTPELLIER

[1] **johan.chanal@aphp.fr**
[2] **dr-jm.didelot@orange.fr**

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir reconnaître les principales maladies dermatologiques péri-anales
- Connaître les lésions infectieuses et leurs traitements
- Savoir utiliser la corticothérapie locale sur l'anus (indications et contre indications)

LIEN D'INTÉRÊTS

Aucun

MOTS-CLÉS

Dermatose, psoriasis, dermocorticoïdes

Savoir reconnaître les principales maladies dermatologiques péri-anales

Toutes les dermatoses peuvent atteindre l'anus à une fréquence plus ou moins importante et, du fait de l'anatomie anale, peuvent être trompeuses dans leur présentation. Néanmoins, et comme toujours en dermatologie, l'analyse sémiologique de la lésion élémentaire doit permettre de proposer un diagnostic, ou du moins de faire rentrer la pathologie du malade dans un cadre nosologique donné. Nous verrons ici les maladies avec une atteinte de l'anus les plus fréquentes et celles dont l'atteinte est typique.

Eczéma de contact/ dermite de contact

Les dermatoses de contact sont l'une des étiologies de prurit de cause dermatologique les plus fréquentes. Plusieurs études ont montré que l'allergène de contact principal était la méthylisothiazolinone (MIT) et ses dérivés, utilisés comme conservateurs dans de très nombreux produits (lingettes, topiques...) en remplacement des parabènes accusés d'être des perturbateurs endocriniens. Face à une véritable épidémie d'eczéma de contact, l'Union européenne a interdit la présence de MIT dans les produits non rincés (mais les patients peuvent toujours s'en procurer par internet) (1). En cas de suspicion d'eczéma de contact de la marge anale, il est toujours intéressant de proposer une consultation d'allergologie afin de réaliser des patch tests, qui chercheront à identifier le produit en cause. On notera d'un point de vue proctologique que les crèmes anti-hémorroïdaires seraient responsables d'environ 7 % des eczémas de contact) (2). Une éviction de l'allergène associée à des applications de dermocorticoïdes (bétaméthasone), souvent en cure assez courte (une fois par jour pendant environ 10 jours et sans nécessité de réaliser de dégression dans les applications si l'éviction est bien réalisée) permettront de résoudre le problème.

Il convient de différencier cliniquement l'eczéma de contact de la dermite de contact, cette dernière étant secondaire à l'application d'un produit ou d'une substance irritante. Dans tous les cas (eczéma ou irritation), un prurit chronique peut aboutir à une lichénification (un épaississement associé à des stries de la peau de la marge anale).

Ainsi, le prurit et les lésions retrouvées au niveau de la marge anale par *soiling* (fuite de selles) ne sont pas des lésions d'eczéma mais des lésions irritatives. Néanmoins, l'utilisation de dermocorticoïdes en cas de prurit intense et de lichénification permet souvent d'améliorer les symptômes mais toujours de manière transitoire. En cas de *soiling*, une régulation du transit, un nettoyage à l'eau et des applications de pate à l'eau isolante (type Eryplast®) associés à de très courtes cures de dermocorticoïdes peuvent améliorer la symptomatologie mais la prise en charge est particulièrement compliquée. On proscrit l'utilisation de lingettes mais également de produits contenant des parfums (type Hydralin Apaisa®) qui peuvent secondairement aboutir à une sensibilisation de l'un de leurs composants puis à une eczématisation surajoutée.

Psoriasis de l'anus

Le psoriasis est une maladie fréquente dans la population générale (plus de 3 % de la population). L'atteinte génito-anale concerne environ 15 % des malades. Alors que sur la peau le psoriasis vulgaire est constitué de grandes plaques érythémateuses bien limitées recouvertes de squames épaisses, lorsqu'il atteint les plis, dont l'anus, le psoriasis prend un aspect dit "inversé". Il s'agit de lésions toujours bien limitées (nous pouvons en faire le tour avec un crayon sans lever la mine), érythémateuses, avec un caractère vernissé et presque luisant (notamment au niveau de l'anus). Les squames sont absentes. L'examen de tout le tégument à la recherche d'un psoriasis plus typique au niveau d'un site dit bastion (ombilic, oreilles, cuir chevelu) et l'examen des ongles (dépressions en dé à coudre, tâches saumonées, onycholyse distale) permettent de conforter le diagnostic. La biopsie cutanée n'est absolument pas obligatoire, le diagnostic étant clinique. Elle a un intérêt seulement en cas de doute. Certaines études ayant montré une relation entre psoriasis de l'anus et atteinte articulaire, un interrogatoire orienté devra être réalisé (3). Par ailleurs, les atteintes ano-génitales ayant un fort impact sur la qualité de vie, il est habituel de réaliser un score de qualité de vie qui, s'il est dégradé, peut conditionner une thérapeutique plus agressive. Le traitement de première intention est la corticothérapie locale. En cas d'atteinte plus profuse ou résistante à la corticothérapie locale avec dégradation importante de la qualité de vie, des traitements systémiques (immunomodulateurs, immunosuppresseurs ou anticorps monoclonaux) peuvent être proposés. L'UVthérapie (qui est un traitement classique du psoriasis vulgaire) ne peut évidemment pas être proposé dans l'atteinte anale, du fait de la difficulté de réalisation mais également du fait du risque plus important de carcinome secondaire à cette thérapeutique sur les atteintes génito-anales.

Lichens

Les lichens constituent un groupe important de maladies très diverses en dermatologie, dont le terme est souvent source de confusion, pour le malade et pour le collègue non dermatologue.

Lichen plan :

Le lichen plan est une maladie inflammatoire ayant un tropisme fréquent pour les muqueuses. Cliniquement, il s'agit d'une lésion érythémateuse et volontiers violacée, papuleuse (on la palpe avec sensation de ressaut sous le doigt), avec présence de stries blanchâtres (stries de Wickham). L'atteinte anale n'est pas rare mais est rarement isolée et, comme souvent en dermatologie, l'examen de certaines régions comme la face interne des joues, les poignets ou les organes génitaux peut aider au diagnostic (4). Classiquement, une recherche d'infection par les virus des hépatites B ou C était recommandée.

Encore une fois la corticothérapie locale par un corticoïde fort ou très fort est la pierre angulaire du traitement (de type clobétasol ou bétaméthasone une fois par jour pendant 4 à 6 semaines puis deux à trois fois par semaine pendant 3 mois avec par la suite réévaluation). Les atteintes profuses (sur différents sites cutanés ou extensifs) nécessitent une corticothérapie générale (0,5 mg par kilogramme pendant 3 à 6 semaines avec décroissance rapide).

Lichen scléreux :

Le lichen scléreux se caractérise histologiquement par une bande fibro-hyaline dermique associée à un infiltrat inflammatoire le plus souvent refoulé en profondeur. Le pic d'incidence se fait après 50 ans, en période péri-ménopausique chez la femme mais peut également se voir chez la fillette.

L'atteinte anale se fait exclusivement par contiguïté de la vulve vers l'anus avec un aspect en 8 caractéristique. Les atteintes isolées de l'anus sont très rares. Il s'agit d'une maladie à reconnaître car il existe un risque de transformation en carcinome épidermoïde dans 5 à 6 % des cas avec présence de précurseurs à type de néoplasie intra épithéliale bien différenciée et d'hyperplasie verruqueuse.

Cliniquement, la peau vulvaire et péri anale est blanche, porcelainée, avec un aspect atrophique et une modification de l'anatomie (encapuchonnement clitoridien, fusion et disparition des petites lèvres), associé à la présence d'hémorragies sous muqueuses et à des fissures. Le prurit est un des symptômes retrouvés.

Le traitement repose à nouveau sur les corticoïdes très forts donnés en traitement d'attaque pour 6 à 8 semaines. Ces applications peuvent ensuite être espacées (2 à 3 applications par semaine) et poursuivies au long cours (5).

Connaître les lésions infectieuses et leur traitement

Candidose anale

La candidose anale peut être difficile à diagnostiquer. Elle se présente cliniquement par l'apparition d'une lésion érythémateuse de la marge anale avec présence de pustulettes périphériques et d'une fine desquamation qu'il faudra rechercher. L'atteinte anale primaire se fait par contiguïté à partir du tube digestif (*Candida* en est un saprophyte). Une candidose récurrente doit faire rechercher une immunosuppression, plus particulièrement un diabète de type 2 ou une infection par le VIH. Des facteurs locaux peuvent favoriser l'infection (vêtements serrés, macération, hygiène locale insuffisante). Les traitements locaux à base d'imidazolés sont le plus souvent suffisants de type éconazole matin et soir pendant 21 jours. Chez les patients très immunodéprimés ou en cas de candidose anale chronique, un prélèvement avec antifongigramme doit être réalisé et un traitement par voie orale est à discuter.

Anite streptococcique

L'anite streptococcique atteint principalement l'enfant mais peut également se voir chez l'adulte. Elle est secondaire à une infection par *Streptoccocus* beta-hémolytique du groupe A mais peut également être secondaire à un streptocoque du groupe B. Cliniquement, les lésions sont érythémateuses, vernissées, avec quelquefois la présence de petits éléments en périphérie. Chez la petite fille et chez la femme adulte, l'infection peut remonter jusqu'au vestibule ; chez l'homme, elle peut remonter le long du raphé médian jusqu'aux bourses. Un prélèvement bactériologique est nécessaire pour le diagnostic car il peut être difficile de différencier l'anite streptococcique de l'anite candidosique. Plusieurs publications ont décrit une association psoriasis en gouttes et anite streptococcique. Le traitement fait appel aux béta-lactamines type amoxicilline à la dose de 50 mg/kg/jour pendant au moins 21 jours. Certains auteurs discutent une antibiothérapie également active sur le staphylocoque doré, sa présence pouvant être un facteur de résistance au traitement conventionnel[6].

Syphilis

La syphilis est une grande simulatrice également dans ces lésion anales et, avec l'augmentation de son incidence depuis maintenant presque 20 ans, est devenue un diagnostic à évoquer *larga manu*. Le chancre primaire peut être confondu avec une fissure anale, maladie bénigne et fréquente. Par ailleurs, la syphilis dans sa forme secondaire peut donner des lésions exophytiques (*condyloma lata*)[7]. Le diagnostic se fait au stade de chancre par visualisation directe du *Treponema pallidum* au microscope à fond noir (examen qui n'est plus à la nomenclature). Les techniques de PCR sont également très utiles mais ne sont pas disponibles partout (et ne le sont souvent que dans les laboratoires hospitaliers). Au stade secondaire, le diagnostic se fait par la réalisation d'un test tréponémique (TT) TPHA ou TPPA ou le plus souvent maintenant par test ELISA (anticorps anti tréponème) ou qui, en cas de positivité, sera complété par un test non tréponémique (TNT) de type VDRL ou RPR. Le traitement de première intention est l'injection intramusculaire de benzathine benzylpénicilline G (Extencilline®) à la dose de 2,4 MUI. En cas d'allergie ou de contre-indication, la doxycycline à la dose de 200 mg par jour pendant 14 jours est acceptée. La guérison sera surveillée par la diminution du titre du TNT (qui devra être négatif à M6 ou au moins diminué d'un facteur 4) et le patient gardera à vie une cicatrice sérologique sur le TT.

Herpès-herpès tumoral

L'herpès est bien connu des dermatologues. L'incidence de l'herpès anal n'est pourtant pas connue. Il s'agit habituellement de lésions à HSV2 (plus de 80 % des cas) bien que l'incidence du HSV1 soit en augmentation au niveau génital. La primo-infection peut être très bruyante avec apparition de multiples vésicules s'érodant rapidement. Le traitement fait appel au valaciclovir 500 mg deux fois par jour pendant 10 jours en cas de primo-infection et pendant 5 jours en cas de récurrence. Il est important de préciser au patient la nécessité de démarrer le traitement au plus tôt (dès l'apparition des premiers symptômes) afin de limiter la durée de la récurrence. Le schéma de traitement à 2 000 mg deux fois par jour pendant une journée seulement (4 comprimés le matin et 4 comprimés le soir) est autorisé dans les récurrences labiales mais non dans les récurrences ano-génitales.

Une forme trompeuse d'herpès atteint préférentiellement l'anus et sa région : l'herpès tumoral ou hypertrophique. Il s'agit d'une lésion d'allure tumorale, chez des patients séropositifs pour le VIH, le plus souvent d'origine africaine. La lésion est souvent très remaniée par le grattage. La PCR HSV redresse le diagnostic. Le traitement est difficile et fait appel à l'acyclovir (avec des doses augmentées), ou le cidofovir. Plusieurs cas cliniques ont rapporté également une bonne efficacité de l'imiquimod (8).

Molluscum contagiosum

Les molluscum contagiosum (MC) sont des lésions à poxvirus très fréquemment rencontrées en dermatologie. Beaucoup plus fréquents chez l'enfant, ils sont considérés comme une maladie sexuellement transmissible « mineure » imposant de réaliser systématiquement un bilan des maladies sexuellement transmissible. On peut traiter les MC soit par curetage après application de crème anesthésique locale (lidocaïne 2,5 % + prilocaïne 2,5 %), soit par application d'hydroxyde de potassium (Molusderm®) que le patient pourra appliquer tous les jours, une fois par jour, à domicile (avec de l'aide évidemment) jusqu'à inflammation du molluscum. L'électrocoagulation et les applications d'azote liquide sont souvent déconseillées à cause du risque cicatriciel.

Savoir utiliser la corticothérapie locale sur l'anus

Il existe une classification des dermocorticoïdes : activité très forte, forte, modérée et faible (9). Lorsqu'il s'agit de maladies inflammatoires chroniques, il est usuel d'utiliser des crèmes ou des pommades d'activité très forte. Le but des applications est de diminuer l'inflammation cutanée jusqu'à ce que le patient soit soulagé et n'ait plus envie de se gratter.

Dans le lichen scléreux, les recommandations préconisent d'appliquer un dermocorticoïde très fort (clobétasol) tous les jours pendant 6 à 8 semaines, puis de réaliser un traitement d'entretien au très long cours avec des applications 2 à 3 fois par semaine. Ces modalités permettent de réduire l'évolutivité de la maladie et réduiraient le risque de transformation du lichen scléreux. Sur le même modèle, il ne faut pas craindre d'utiliser les dermocorticoïdes chez les patients présentant un psoriasis ou un lichen plan.

Bien sûr, du fait de l'immunosuppression locale engendrée par les applications, il faut prévenir le ou la patiente du risque de surinfection fongique. Ainsi un patient soulagé initialement par les applications de crème mais dont le prurit reprend de manière brutale doit être revu et prélevé (écouvillon mycologique). Les autres complications infectieuses sont les infections herpétiques, relativement rares, les récidives ou l'apparition de condylomes. Il n'est pas nécessaire de demander au patient de réaliser des toilettes aux antiseptiques avant l'application de dermocorticoïdes. Du fait de leur caractère irritant ou asséchant, ces derniers peuvent faire empirer la dermatose.

Les récurrences de condylomes sous dermocorticoïdes peuvent être une véritable « plaie » pour les patients et le praticien, avec des thérapeutiques (imiquimod, 5 FU topique) pouvant décompenser la pathologie inflammatoire sous jacente. Un arrêt des dermocorticoïdes et la mise en place d'un traitement par tacrolimus topique (Protopic® ou Tacrozem®) peut se discuter dans ce cas, même s'il y a peu de données dans la littérature scientifique sur le bénéfice de ce changement (10). Pour certaines pathologies comme le psoriasis ou l'eczéma atopique et en cas d'une qualité de vie très altérée, des traitements par biothérapie pourront également se discuter.

Au long cours, le risque des applications de topiques cortisonés est l'atrophie cutanée, rare s'ils sont utilisés à bon escient tous les jours et encore plus exceptionnelle lorsqu'ils sont utilisés en traitement d'entretien à une fréquence de deux ou trois fois par semaine.

Les dermocorticoïdes sont contre-indiqués en cas d'infection virale (condylomes, molluscum contagiosum, herpès…), bactérienne (abcès de la marge anale évolutif, anite streptococcique, érythrasma) ou fongique (candidose, dermatophytie).

Tableau des dermocorticoïdes

Classe	Activité	Exemple de molécules
I	Très forte	Propionate de clobétasol (Dermoval® Clarelux®)
II	Forte	Bétaméthasone (Diprosone®, Betneval®) Diflucortolone valérate (Nerisone®)
III	Modérée	Désonide (Tridesonit®)
IV	Faible	Hydrocortisone

La présence d'une ulcération constitue également une contre-indication mais qui est théorique si cette dernière est secondaire à la dermatose. Exceptionnellement, un patient peut être allergique au dermocorticoïde ou à l'un des excipients (comme le propylène glycol par exemple). Toute modification d'une dermatose de la marge anale sous dermocorticoïde doit faire craindre soit une surinfection (candidosique par exemple) soit une eczématisation et doit imposer l'arrêt du traitement et des prélèvements microbiologiques ciblés.

Références

1. Warshaw EM, Kimyon RS, Silverberg JI, Belsito DV, DeKoven JG, Maibach HI, *et al*. Evaluation of Patch Test Findings in Patients With Anogenital Dermatitis. JAMA Dermatol. 2020 Jan 1;156(1):85-91.
2. Abu-Asi MJ, White JM. Patch testing in patients with anal itching. BMJ. 2016 Nov 28;355:i6269.
3. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. Arthritis Rheum. 2009 Feb 15;61(2):233-9.
4. Moyal-Barracco M, Edwards L. Diagnosis and therapy of anogenital lichen planus. Dermatol Ther. 2004;17(1):38-46.
5. Kohn JR, Connors TM, Chan W, Liang CS, Dao H Jr, Vyas A. Clinical outcomes and adherence to topical corticosteroid therapy in women with vulvar lichen sclerosus: A retrospective cohort study. J Am Acad Dermatol. 2020 Oct;83(4):1104-1109.
6. Souillet AL, Truchot F, Jullien D, Dumas V, Faure M, Floret D, *et al*. Anite périanale streptococcique [Perianal streptococcal dermatitis]. Arch Pediatr. 2000 Nov;7(11):1194-6.
7. Dauendorffer JN, Janier M, Bagot M, Cavelier-Balloy B. [Syphilitic pseudocondyloma]. Ann Dermatol Venereol. 2013 Jun-Jul;140(6-7):492-3.
8. Sbidian E, Battistella M, Legoff J, Lafaurie M, Bézier M, Agbalika F, *et al*. Recalcitrant pseudotumoral anogenital herpes simplex virus type 2 in HIV-infected patients: evidence for predominant B-lymphoplasmocytic infiltration and immunomodulators as effective therapeutic strategy. Clin Infect Dis. 2013 Dec;57(11):1648-55.
9. Item no 174: prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens: traitement dermocorticoïde [Item no 174: prescription and surveillance of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory agents: dermal corticoid treatment]. Ann Dermatol Venereol. 2005 Oct;132(10 Suppl):7S156-7S159.
10. Schauber J, Weisenseel P, Ruzicka T. Topical treatment of perianal eczema with tacrolimus 0.1%. Br J Dermatol. 2009 Dec;161(6):1384-6.

5.

Les cinq points forts

- Une dermatose eczématiforme doit faire éliminer un eczéma de contact.
- Le psoriasis est l'une des principales causes dermatologiques de prurit anal.
- Le lichen scléreux de l'anus isolé est rarissime.
- Hors papillomavirus, l'herpès est la première cause de dermatite infectieuse de l'anus.
- Les dermocorticoïdes peuvent être utilisés sans crainte ni restriction, lorsqu'ils sont indiqués.

La douleur dans la pancréatite chronique : traitement médicamenteux, endoscopique ou chirurgical ?

Frédérique MAIRE

Service de Pancréatologie-Gastroentérologie - Pôle des maladies de l'appareil digestif - Hôpital Beaujon - 92110 CLICHY Cedex
frederique.maire@aphp.fr

Remerciements au Dr Laurent BUCCHINI et au Pr Alain SAUVANET pour l'élaboration de ce document.

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir analyser les différents types de douleur dans la pancréatite chronique
- Connaître les modalités et indications du traitement médicamenteux
- Connaître les options endoscopiques et leurs indications
- Connaître les options chirurgicales et leurs indications

LIEN D'INTÉRÊTS

Aucun

MOTS-CLÉS

Pancréatite chronique, douleur, prothèse pancréatique, dérivation pancréatico-digestive, pancréatectomie

ABRÉVIATIONS

PC : pancréatite chronique
CCK : cholécystokinine
NGF : nerve growth factor
LEC : lithotritie extra-corporelle
CPRE : cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique
DPC : duodénopancréatectomie céphalique

Introduction

La douleur est la manifestation initiale de la pancréatite chronique (PC) chez 80 % des patients. Près de 100 % des patients avec une PC auront des douleurs au cours de l'évolution de leur maladie ; ce symptôme est la principale cause d'hospitalisation (1). En outre, la douleur peut être source d'addiction aux opioïdes, d'altération de la qualité de vie, de malnutrition, d'invalidité et de problèmes socio-économiques majeurs (2). Elle est très variable dans sa fréquence (intermittente, fréquente, chronique), et son intensité (légère, modérée, sévère), tout au long de l'histoire naturelle de la PC. Le caractère intermittent ou permanent de la douleur impacte davantage sur la qualité de vie que son intensité : les patients ayant une douleur continue ont une moins bonne qualité de vie que ceux qui ont une douleur intermittente (3). L'évolution de la douleur dans le temps est imprévisible pour un individu donné.

L'interprétation de la douleur peut être difficile au cours d'une PC notamment en raison du caractère subjectif du symptôme, de la poursuite ou non de l'intoxication alcoolique, de l'intrication avec un syndrome dépressif réactionnel ou une addiction aux antalgiques.

La douleur est souvent d'origine multifactorielle : hyperpression canalaire, pseudo-kyste, dystrophie kystique de la paroi duodénale, inflammation pancréatique, ischémie. Dans ce texte, nous nous limiterons à la douleur d'origine intra-pancréatique et nous ne développerons pas les douleurs liées à la compression d'organes de voisinage ou à d'autres complications. L'identification du facteur causal de la douleur s'appuie sur l'anamnèse et les examens d'imagerie. Cependant, il n'existe pas de corrélation entre l'imagerie (scanner ou IRM pancréatique) et les scores de douleurs. Idéalement, il est essentiel de déterminer le mécanisme nociceptif sous-jacent pour proposer un traitement antalgique adapté. Si l'hyperpression joue effectivement un rôle important dans la douleur, le caractère inflammatoire ainsi que la neuroplasticité périphérique et centrale sont également à prendre en compte.

Les possibilités thérapeutiques sont variées : un traitement médical (mise au repos du pancréas, mesures diététiques, sevrage en alcool et tabac, antalgiques de pallier 1, 2 ou 3, enzymes pancréatiques), un traitement endoscopique (couplé ou non à de la lithotritie extracorporelle) ou un traitement chirurgical (dérivation canalaire et/ ou résection pancréatique).

L'interprétation des résultats d'une stratégie thérapeutique doit tenir compte de l'histoire naturelle de la PC qui tend à devenir indolore avec le temps. Cependant une stratégie d'attente de la rémission douloureuse spontanée n'est pas raisonnable chez les patients qui ont des douleurs fréquentes et/ ou intenses.

S'appuyant sur les données de la littérature et les récents consensus internationaux, nous proposerons une stratégie de prise en charge de la douleur chez les patients ayant une PC.

Physiopathologie de la douleur associée à la pancréatite chronique

Même si des progrès ont été faits, la douleur de PC n'est pas encore bien comprise. Une part de la complexité de cette douleur tient à son caractère multifactoriel (4). Longtemps la douleur de PC a été réduite à un problème d'hyperpression secondaire à l'obstruction canalaire par la fibrose ou des calcifications (« conception mécanique de la douleur »). Mais l'hyperpression canalaire n'est pas la cause unique des douleurs. D'ailleurs les anomalies morphologiques (dilatation du canal pancréatique principal, taille et nombre des calcifications pancréatiques) ne sont pas corrélées à la douleur (5).

La cholécystokinine (CCK) peut jouer un rôle dans l'augmentation de la pression tissulaire intrapancréatique. Des antagonistes de la CCK ont d'ailleurs montré une action antalgique. L'hypothétique action antalgique des enzymes pancréatiques non gastro-protégées et de l'octreotide passerait par un abaissement du taux de CCK.

L'inflammation joue un rôle très important dans la nociception. La substance P est impliquée dans l'inflammation dite neurogène. Chez l'homme, l'expression intra-pancréatique du récepteur de la substance P, la neurokin-1, est corrélée à la sévérité de la douleur. Le stress électrophilique par accumulation de radicaux libres participerait également à l'amplification de l'inflammation. C'est pourquoi, les antioxydants ont été proposés à visée antalgique.

L'infiltration des nerfs pancréatiques par des cellules de l'inflammation, notamment les mastocytes, est responsable de la composante neuropathique de la douleur. Les lésions liées à l'infiltration neurale induisent un processus de réparation des nerfs (« neuroplasticité »), qui implique des facteurs de croissance tels que le *nerve growth factor* (NGF). Les influx nociceptifs sont perçus par les récepteurs périphériques intrapancréatiques (notamment les récepteurs TRPV1) puis conduits au niveau médullaire jusqu'au cortex. La répétition des influx nociceptifs induit une sensibilisation des récepteurs périphériques, *via* le NGF. Cette sensibilisation expliquerait que des stimulations physiologiques au niveau du pancréas soient perçues comme douloureuses au niveau cortical (« allodynie viscérale »). Sous le flux nociceptif continu, il existe une réorganisation de certaines aires corticales, qui peut elle-même être source de douleur, dite centrale. Cette sensibilisation centrale (« neuroplasticité corticale ») expliquerait la persistance de la douleur lorsque l'inflammation a cessé ou même après pancréatectomie totale (6).

Une meilleure connaissance des mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent la douleur de la PC permet d'envisager de nouvelles thérapeutiques (anti-NGF, anti-substance P, anti-récepteur TRPV1...).

Les moyens thérapeutiques

Le traitement médical

Actuellement, le traitement médical est la première étape dans la prise en charge de la douleur (7). La simplicité et l'efficacité du traitement doivent être visées en n'utilisant qu'un seul médicament par classe thérapeutique. Mais 40 à 75 % des patients requerront une intervention complémentaire (1). Le traitement médical protège peu la fonction pancréatique. Cependant, si une douleur est bien contrôlée par des traitements non opioïdes, recourir à une chirurgie précoce dans l'espoir de mieux préserver la fonction du pancréas ne se justifie pas.

Le paracétamol : C'est un traitement de fond de première intention (8).

Les AINS : ils doivent être évités au long cours, et peuvent être utilisés ponctuellement (8).

La prégabaline : Elle peut être prescrite si le paracétamol est insuffisant pour soulager les douleurs de fond (8). Son efficacité antalgique a été démontrée dans un essai randomisé contrôlé contre placebo (9). Elle permet également de diminuer la consommation d'opioïdes. Il est souhaitable de réaliser une titration en commençant par de faibles doses de prégabaline et en augmentant progressivement par palier selon l'efficacité et la tolérance. La prégabaline a une efficacité « dose-dépendante » mais ses effets indésirables sont également « dose-dépendant » (10).

Le tramadol : Il peut être utilisé après échec de la prégabaline et du paracétamol. Un essai randomisé contrôlé a montré la supériorité du tramadol sur les opioïdes forts en termes de contrôle de la douleur et d'effets indésirables (8). Le tramadol peut être combiné avec la prégabaline. S'il est efficace et bien toléré, il doit être augmenté à la posologie maximum avant d'y adjoindre un autre traitement antineuropathique.

Les extraits pancréatiques : La méta-analyse de Yaghoobi *et al.* (11), évaluant l'effet antalgique des extraits pancréatiques, a inclus cinq études : quatre utilisant les extraits pancréatiques gastroprotégés n'ont pas montré d'effet antalgique, seul un essai utilisant les extraits pancréatiques non gastroprotégés a montré une efficacité significative. En l'absence de stéatorrhée, les enzymes pancréatiques gastro-protégées ne devraient donc pas être utilisées dans un but antalgique.

Tricycliques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, gabapentine : En dépit de l'absence d'étude dans la PC, la gabapentine, les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA), type duloxétine, sont souvent préconisés (2).

Les antioxydants : De nombreux essais sur les antioxydants (vitamine C, vitamine E, sélénium, méthionine...) ont été réalisés dans le traitement de la douleur de la PC. En France, l'Alvityl® peut être essayé dans cette indication. Récemment, la combinaison de la prégabaline et d'antioxydants a montré son efficacité dans la douleur de PC dans deux essais randomisés contrôlés contre placebo (12,13).

Les cannabinoïdes : Les récepteurs CB1 et CB2 sont présents au niveau du pancréas avec une faible expression dans le tissu sain ; leur expression est augmentée en cas d'inflammation. Une étude randomisée récente a montré que la prise de 8 mg de namisol (Δ9THC sous forme pure) ne diminuait pas la douleur chez des patients ayant une PC (14).

Les opioïdes forts : Alors que la douleur de PC est souvent réfractaire aux opioïdes forts pris au long cours, environ 50 % des patients ayant

une PC reçoivent ce traitement (2). Au-delà des effets secondaires habituels (nausées, constipation, somnolence) et des conséquences addictives qui peuvent avoir un impact socio-professionnel, les opioïdes au long cours majorent la sensibilisation centrale et compromettent les chances ultérieures de succès d'un geste interventionnel. Par ailleurs, les patients ayant une PC sont souvent des sujets à risque d'addiction. En effet, un antécédent d'abus d'alcool est un facteur prédictif fort d'addiction aux opioïdes (15). Ce risque est également accru en cas de tabagisme. Ainsi, la prescription d'opioïdes forts au long cours dans une douleur chronique non cancéreuse doit absolument être encadrée : sélection des patients, objectifs définis avec le patient, surveillance régulière, durée la plus courte possible (15). La prégabaline pourrait éviter les escalades de doses d'opioïdes. Si un patient nécessite des opioïdes au-delà de quelques mois, il est nécessaire d'envisager un geste interventionnel (1). Chez les patients ayant une PC, il n'est pas exceptionnel de constater la prise de fortes doses (c'est-à-dire > 200 mg/j « d'équivalent morphine per os », soit environ 100 mg/j d'oxycodone per os) sur de longues périodes. Le sevrage en opioïdes doit alors être un objectif car il peut entraîner une amélioration paradoxale de la douleur et de l'humeur. Les baisses de doses doivent être progressives de façon à n'induire ni signe de sevrage physique ni rebond douloureux. Une prise en charge addictologique est utile pour rechercher une dépendance comportementale et proposer alors un suivi spécialisé.

Techniques interventionnelles

Bloc et neurolyse du plexus cœliaque : Le bloc cœliaque consiste à injecter un anesthésique local d'action prolongée (type bupivacaïne, naropéine, xylocaïne) et des corticoïdes (triamcinolone) au niveau du plexus cœliaque. Le bénéfice antalgique du bloc cœliaque dans la PC est décevant, avec environ 50 % de patients améliorés et quasiment pas de soulagement au-delà de 24 semaines (16). Cette technique peut juste permettre de donner un répit au patient.

La neurolyse cœliaque, qui utilise un anesthésique local et de l'alcool absolu dans le but de détruire le plexus cœliaque, n'a pas sa place dans le traitement des affections bénignes.

Splanchnicectomie : Cette approche invasive se fait par thoracoscopie. Elle soulage la douleur (90 % des patients à 6 mois mais seulement 20 % à 5 ans) et améliore la qualité de vie mais ne peut être recommandée comme un traitement standard de la douleur (17).

L'analgésie intrathécale : Plus invasive, cette technique est à réserver aux patients présentant des douleurs réfractaires avec peu ou pas d'autres options thérapeutiques.

La stimulation magnétique transcrânienne : Non invasive, elle cible la réorganisation neuronale corticale. Sur un petit échantillon, une étude a montré sa supériorité antalgique significative par rapport à une stimulation factice (1).

La stimulation médullaire : Cette approche est très prometteuse et peu invasive. Une récente revue de la littérature suggère son efficacité sur la douleur de PC. La stimulation médullaire permet notamment de diminuer la consommation d'opioïdes chez la majorité des patients, réfractaires aux traitements habituels (18).

Le traitement endoscopique

Le traitement endoscopique a pour but d'obtenir une clairance des sécrétions pancréatiques. Il s'inscrit dans la conception mécanique de la douleur par hyperpression canalaire.

Le cathétérisme rétrograde pancréatique : L'abord endoscopique comprend une sphinctérotomie pancréatique (au niveau de la papille majeure, mais parfois de la papille mineure lorsqu'il existe un pancréas divisum ou un équivalent de pancréas divisum secondaire à une obstruction du canal pancréatique principal juxta-ampullaire), l'extraction de calcul(s) (avec si besoin une lithotritie pancréatique extracorporelle préalable pour fragmenter les calculs), la dilatation de la (ou des) sténose(s) canalaire(s) et le calibrage par une (ou des) prothèse(s) pancréatique(s) en plastique multiperforées. Le diamètre de la prothèse (compris entre 7 et 10 F) est choisi en fonction du calibre du canal pancréatique et sa longueur est adaptée à chaque cas particulier. L'obstruction précoce de la prothèse est habituelle, mais souvent asymptomatique, le suc pancréatique s'évacuant autour de la prothèse. Toutefois, en raison du risque de complication septique, l'ablation ou le changement systématique de prothèse est recommandé tous les 3 à 4 mois. Le temps nécessaire pour obtenir ce calibrage et éviter la récidive de la douleur après ablation de la prothèse n'est pas connu et une durée de 6 mois à 1 an est généralement préconisée (19). Les principales complications des prothèses pancréatiques sont la survenue d'une pancréatite aiguë (5-39 %), la migration prothétique (duodénale ou intrapancréatique, 2-6 %), et l'obstruction prothétique (qui peut se traduire par une récidive douloureuse, une pancréatite aiguë ou un abcès pancréatique). Il a également été rapporté des modifications canalaires induites par les prothèses, qui ne sont habituellement pas significatives chez ces patients ayant une PC.

La lithotritie : L'extraction des calculs pancréatiques étant souvent difficile par voie transpapillaire, il peut être nécessaire de les détruire ou de les fragmenter par lithotritie extracorporelle (LEC). Les calculs doivent être visibles en fluoroscopie. La lithotritie est réalisée sous sédation simple (diazépam) associée à des analgésiques ou, plus rarement, sous anesthésie générale. Le nombre total de séances nécessaires est variable et dépend de la taille et du nombre de calculs. Pour une fragmentation d'un seul calcul juxta-ampullaire obstructif, une ou deux séances suffisent habituellement. Les complications spécifiques de la LEC sont rares (pancréatite aiguë, douleurs abdominales, hématomes duodénaux).

Plus récemment s'est développée la lithotritie intracorporelle guidée par pancréatoscopie. Deux techniques sont possibles pour fragmenter les calculs : la lithotritie électrohydraulique ou la lithotritie laser.

Résultats du traitement endoscopique et de la lithotritie

Les résultats du traitement endoscopique sont difficiles à évaluer car la technique est variable ainsi que les critères d'inclusion d'une étude à l'autre. Un succès technique est obtenu dans environ 85 % des cas (20). Les douleurs régressent généralement à court terme, mais les résultats à long terme sont extrêmement variables. Dans l'étude de Delhaye *et al*. (19), le succès clinique à long terme (défini comme moins de 5 hospitalisations pour douleur et pas d'intervention chirurgicale) était de 66 % sur un suivi

moyen de 14,4 années. Une étude rétrospective incluant 120 patients montrait, après un suivi moyen de 4,3 années, une amélioration du score de la douleur chez 85 % des patients, et même une disparition complète permettant l'arrêt de tout antalgique chez la moitié d'entre eux. Un recours à la chirurgie n'était nécessaire que chez 16 % des patients (21). Une autre étude portant sur plus de 600 patients ayant une pancréatite chronique idiopathique rapportait l'absence de douleurs chez 60 % des patients 5 ans après traitement endoscopique couplé à la lithotritie (22). Le calibrage prolongé, la qualité de la clairance canalaire obtenue (élimination complète des calculs), le siège juxta-papillaire de la sténose, une plus faible durée d'évolution de la PC et l'arrêt du tabac sont des facteurs pronostiques favorables (19). Enfin, certaines équipes sont partisanes d'un traitement plus agressif, avec la mise en place de plusieurs prothèses : taux de succès de 84 % dans l'étude de Costamagna *et al.* (23). Une méta-analyse a récemment comparé les prothèses plastiques multiples aux prothèses métalliques couvertes en cas de sténose canalaire pancréatique : le soulagement des douleurs, la récidive de sténose canalaire, la récidive des douleurs après l'ablation des prothèses, et la nécessité de réintervenir endoscopiquement n'étaient pas significativement différents entre les 2 groupes. Le risque de complications était supérieur avec les prothèses métalliques ($p < 0,0001$) (24). Enfin, de nouvelles prothèses pancréatiques biodégradables ont été proposées dans cette indication avec des résultats encore très préliminaires (succès technique 58 %) (25).

Le bénéficie antalgique de la LEC a été montré par une méta-analyse (26). Comme les autres gestes interventionnels, une étude suggère que la LEC serait plus efficace si elle est réalisée précocément (27). Dumonceau *et al.* (28) a, quant à lui, comparé le traitement endoscopique couplé à la lithotritie, à la lithotritie seule : à 2 ans, 55 % des patients du groupe combiné et 62 % des patients du groupe lithotritie seule n'avaient plus de douleurs. Il n'est donc pas toujours nécessaire de réaliser une CPRE au décours d'une LEC. L'efficacité de la LEC est liée à la clairance canalaire, mais aussi à la simple fragmentation des calculs. Une autre hypothèse serait l'action directe des ondes de choc sur les nocicepteurs pancréatiques. Une méta-analyse incluant 22 études (3 868 patients) par Van Huijgevoort *et al.* (29) rapportait 70 % de clairance canalaire et 64 % de soulagement des douleurs, avec un risque de pancréatite aiguë post-procédure de 4 %. Les facteurs prédictifs de succès étaient l'obtention d'une clairance canalaire, les calcifications uniques, de moindre densité, leur localisation céphalique, et un stent pancréatique préexistant.

Concernant la lithotritie intracorporelle, la méta-analyse par Saghir *et al.* (30) reprend les résultats de 16 études (383 patients) : le succès clinique de la lithotritie laser guidée par pancréatoscopie était supérieur à celui de la lithotritie électrohydraulique (88 % *vs.* 66 %), pour un taux de complication équivalent (11 %, pancréatite aiguë 7 %). Sous réserve de l'absence d'essai randomisé, cette technique semble intéressante, même si elle requiert des moyens matériels et l'expérience de l'opérateur.

Enfin, très récemment une petite série a comparé la LEC et la lithotritie intracorporelle : la clairance des calcifications était similaire (87 %), ainsi que les complications (6 %), avec moins de procédures et des procédures moins longues pour la lithotritie intracorporelle (31). La taille des calcifications > 10 mm était corrélée à une moins bonne clairance.

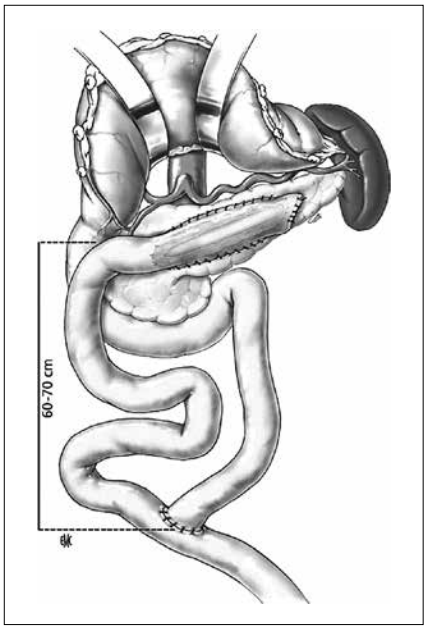
En conclusion, le traitement endoscopique est efficace, au prix d'une faible morbidité, chez des malades sélectionnés. La CPRE est recommandée pour les calcifications < 5 mm alors que la LEC est le traitement de première intention si calcification obstructive ≥ 5 mm, en cas d'échec du traitement médical (32).

Le traitement chirurgical

Les interventions chirurgicales destinées à traiter la douleur au cours de la PC se répartissent en 3 types : les dérivations canalaires (pancréatico-jéjunostomie), les interventions combinées de dérivation et résection (Frey et Beger), et les interventions d'exérèse (33).

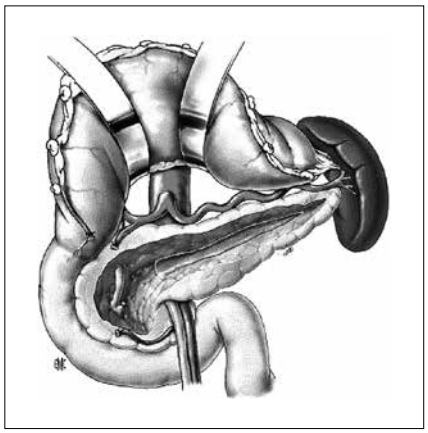
Dérivation du canal de Wirsung : La dérivation wirsungo-jéjunale consiste à ouvrir longitudinalement le canal pancréatique principal dans sa portion corporéo-caudale, à extraire les éventuels calculs qui l'obstruent et à l'anastomoser à une anse jéjunale en Y (figure 1). L'ouverture du canal dans sa portion céphalique est souvent difficile et on peut tenter de le désobstruer par des manœuvres endocanalaires. Les complications de cette intervention sont rares (1 % de fistule pancréatique), la mortalité opératoire est inférieure à 1 %. À distance, la douleur disparaît (ou devient modérée, autorisant la suppression des antalgiques majeurs, voire la reprise des activités normales et notamment du travail) dans 70 à 95 % des cas. Les échecs de l'intervention peuvent être liés à l'absence de décompression du canal de Wirsung céphalique, à une sténose anastomotique, à des lésions de dystrophie kystique de la paroi duodénale continuant à évoluer pour leur propre compte, ou à un cancer du pancréas méconnu lors de la dérivation. L'anastomose wirsungo-jéjunale n'améliore pas la fonction pancréatique, qu'il s'agisse de la fonction exocrine ou endocrine. En revanche, plusieurs études suggèrent que, chez des patients non diabétiques, elle serait susceptible de retarder l'apparition du diabète.

Figure 1 : Dérivation wirsungo-jéjunale sur anse en Y



Dérivation du canal de Wirsung avec évidement céphalique (intervention de Frey) : Le but de cette intervention est d'optimiser la décompression au niveau de la tête du pancréas (figure 2). Cette intervention est justifiée lorsqu'il existe une hypertrophie inflammatoire de la tête du pancréas. Au plan technique, l'intervention débute par l'ouverture du canal de Wirsung corporéo-caudal comme pré-

Figure 2 : Intervention de Frey (ouverture du canal de Wirsung corporéo-caudal puis évidement de la tête du pancréas)



cédemment décrite, puis il est réalisé un évidement de la tête du pancréas en préservant une couronne de parenchyme pancréatique au contact du duodénum, de la voie biliaire principale, du rétropéritoine et de la veine mésentérique supérieure. Les bords de cette cavité sont anastomosés à une anse jéjunale en Y. La mortalité de cette intervention est de l'ordre de 2 %. Le taux de fistule pancréatique est faible (< 5 %) (34). À long terme, une disparition des douleurs est observée dans 90 % des cas. Au total, cette intervention est plus complète que l'anastomose wirsungo-jéjunale, avec des suites immédiates comparables mais de meilleurs résultats à long terme.

Pancréatectomie céphalique avec conservation duodénale (intervention de Beger) : Cette intervention, indiquée lorsqu'il existe une hypertrophie inflammatoire et douloureuse de la tête du pancréas, comporte une résection subtotale de la tête du pancréas décomprimant le cholédoque intrapancréatique et l'axe veineux mésentérico-porte ; une anse jéjunale en Y est suturée à la tranche pancréatique gauche et à la tranche pancréatique céphalique. Elle a pour avantage de conserver le cadre duodénal, mais elle est techniquement compliquée. L'effet antalgique et les résultats fonctionnels ne semblent pas radicalement différents à long terme de ceux de la DPC et de l'intervention de Frey. Ainsi les douleurs disparaissent chez 70-95 % des patients après l'intervention. L'effet antalgique de l'intervention de Beger est maximal s'il existe en préopératoire une augmentation de volume de la tête du pancréas.

Duodénopancréatectomie céphalique (DPC) : Le principe de la DPC est de traiter radicalement toutes les anomalies fréquemment intriquées pouvant expliquer les douleurs invalidantes. La DPC traite efficacement les douleurs dans 70 à 90 % des cas. Toutefois, les difficultés techniques de cette intervention (en particulier en cas d'inflammation importante ou d'hypertension portale segmentaire), sa mortalité de 2-4 %, sa morbidité de 30 %, y compris dans des centres spécialisés, et ses conséquences fonctionnelles ont incité à développer d'autres interventions. En pratique, la DPC est indiquée si une dystrophie kystique de la paroi duodénale paraît expliquer majoritairement les douleurs ou en cas de suspicion de cancer, mais son risque est supérieur à celui des interventions de dérivation.

La pancréatectomie gauche (avec ou sans splénectomie) : Elle est très rarement proposée à titre antalgique. Elle est surtout indiquée pour certaines complications pouvant justifier une exérèse (pseudo-kyste hémorragique, fistule pancréatique interne, complication splénique).

La pancréatectomie totale : Même si elle est associée à une autotransplantation d'îlots de Langerhans dans le système porte intrahépatique pour limiter la sévérité du diabète postopératoire, cette intervention apparaît excessive pour traiter une symptomatologie douloureuse et n'est utilisée que par de rares équipes aux États-Unis (35).

Résultats du traitement chirurgical

La méta-analyse de Yin *et al.* (36), publiée en 2012, a analysé les données de 1 007 patients issus de 15 études comparant les résultats des différentes interventions chirurgicales. L'intervention de Beger semble plus efficace sur le contrôle des douleurs que la DPC (risque relatif de 1,29 ; p = 0,03), mais avec une morbidité aussi élevée (RR 0,55 ; p = 0,20). À l'opposé, la procédure de Frey a une morbidité significativement moindre que la DPC (RR 0,60 ; p < 0,01) mais une efficacité identique sur les douleurs (RR 1,03 ; p = 0,67). L'intervention de Beger semble plus efficace sur les douleurs que l'intervention de Frey mais avec plus de complications postopératoires. En termes de qualité de vie, d'insuffisance pancréatique exocrine, et de retard de vidange gastrique, il y a un bénéfice des stratégies avec conservation pylorique.

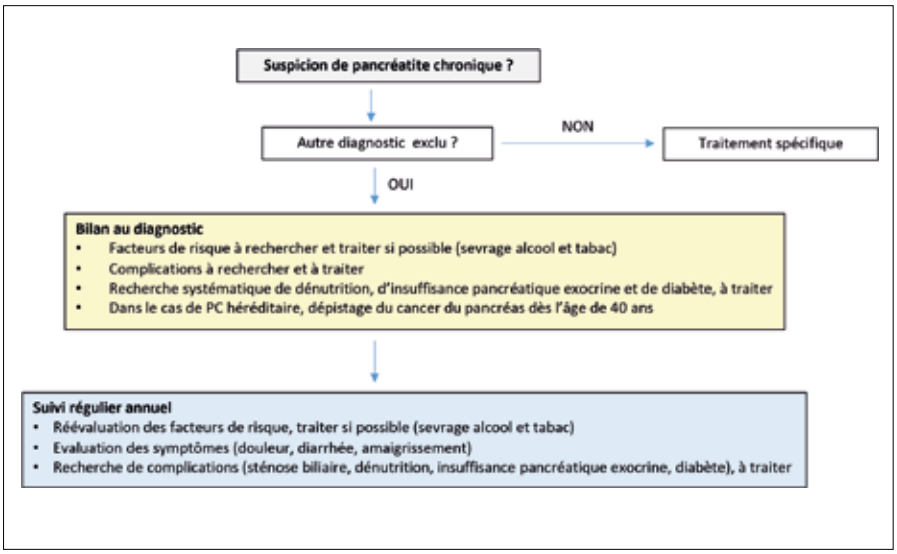
Prise en charge « pratique » d'une pancréatite chronique

Une bonne prise en charge de la PC implique une démarche systématique avec une succession d'étapes indispensables (figure 3).

Confirmer le diagnostic de PC et rechercher sa cause

Il est important de confirmer le diagnostic de PC (calcifications pancréatiques, anomalies canalaires et

Figure 3 : Algorithme de prise en charge d'un patient ayant une pancréatite chronique



parenchymateuses). Le diagnostic peut être difficile aux stades précoces. Certaines causes peuvent être traitées, c'est le cas de la pancréatite auto-immune pour laquelle la corticothérapie permet de soulager efficacement les patients.

Chercher une cause extra-pancréatique aux douleurs

Chez un patient présentant une PC, la douleur peut être d'autre origine (ulcère gastro-duodénal ou angor mésentérique, particulièrement chez les sujets fumeurs).

Chercher une complication de la pancréatite chronique

Un pseudokyste, une rupture canalaire pancréatique (déconnexion pancréatique) ou une thrombose veineuse splanchnique peuvent être à l'origine de douleurs chroniques. Ces complications relèvent d'un traitement spécifique, non abordé dans cet article. Il est donc indispensable de réaliser une imagerie pancréatique, au mieux une scanographie pancréatique (pour voir les calcifications) avec injection de produit de contraste, avec des temps pancréatique et portal. En présence de douleurs, il faut également penser au cancer du pancréas, dont le risque est augmenté en cas de pancréatite chronique (2 % à 10 ans, 4 % à 20 ans) (37). Le diagnostic peut être extrêmement difficile à poser, les examens d'imagerie pouvant être mis en défaut du fait des calcifications et des remaniements pancréatiques liés à la pancréatite chronique.

Prise en charge multidisciplinaire

La douleur de la PC a un retentissement dans différents domaines, notamment socio-économiques. Elle est parfois intriquée à des troubles addictifs et/ou à des troubles de la personnalité. La prise en charge sera donc réalisée au mieux par une équipe multidisciplinaire : gastroentérologues, chirurgiens, algologues, psychiatres/psychologues, endocrinologues (prise en charge du diabète), diététicien(ne)s, assistantes sociales (impact socio-économique de la maladie, activité professionnelle). La prise en charge d'une anxiété et d'une dépression sous-jacente est un préalable impératif au contrôle de la douleur.

La douleur doit être évaluée le plus précisément possible à l'interrogatoire et à l'examen clinique, pour définir ses caractéristiques, son intensité, son profil (continu ou intermittente) et son retentissement sur la qualité de vie, au mieux à l'aide de questionnaires (figure 4).

Figure 4 : Score d'Izbicki

Score d'Izbicki
Fréquence des crises douloureuses
- Quotidienne = 100 - Plusieurs fois par semaine = 75 - Plusieurs fois par mois = 50 - Plusieurs fois par an = 25 - Jamais = 0
Échelle visuelle analogique de douleurs
- Pire douleur imaginable = 100 - Pas de douleur = 0
Type d'antalgiques utilisés
- Morphine = 100 - Buprenorphine = 80 - Pethidine = 20 - Tramadol = 15 - Metamizole = 3 - Aspirine = 1
Période d'incapacité de travail liée à la maladie
- Permanente = 100 - ≤ 1 an = 75 - ≤ 1 mois = 50 - ≤ 1 semaine = 25 - Aucune = 0

Score = Somme des valeurs des quatre catégories divisée par 4.

Des objectifs réalistes de douleurs doivent être définis avec le patient avant de débuter le traitement. Enfin, l'évaluation de la balance bénéfices/risques de chaque thérapeutique doit être réalisée avant de débuter un traitement et tout au long de la prise en charge.

Agir sur les facteurs de risque

Le premier point est d'obtenir un arrêt de l'alcool et du tabac. Le sevrage en alcool peut avoir des effets positifs sur la douleur sans que l'ampleur du bénéfice soit prédictible (6). Il est également particulièrement important d'insister sur l'arrêt du tabac qui, contrairement à l'alcool, n'est pas toujours perçu comme menaçant pour le pancréas. Le tabagisme est un facteur de risque, indépendant et dose-dépendant, de progression de la PC, d'un risque accru de pancréatite aiguë récurrente et de cancer du pancréas.

La nutrition

Les douleurs à l'alimentation sont fréquentes et peuvent s'intriquer avec d'autres facteurs (insuffisance pancréatique exocrine, éthylisme chronique...) pour aboutir à une dénutrition majeure. Bien que le bénéfice de la nutrition entérale ait surtout été évalué pour la pancréatite aiguë, celle-ci peut être envisagée en cas de douleurs chroniques, en raison de son efficacité en termes nutritionnels et antalgiques et du fait de son faible risque d'effets secondaires. Selon une récente étude observationnelle, la réalimentation par sonde naso-jéjunale permettait un gain de poids et un soulagement des douleurs dans 80 % des cas, avec diminution de la consommation d'antalgiques. Le mécanisme sous-jacent à la « mise au repos » du pancréas reste peu clair. L'abaissement du taux de cholecystokinine circulante est l'une des hypothèses. Pour des raisons de confort, la nutrition entérale est habituellement proposée pour une durée courte (de 4 à 8 semaines). Elle peut aider à passer un cap douloureux ou dans l'attente d'un traitement interventionnel.

Les traitements non pharmacologiques

En dépit de l'absence d'étude randomisée dans la PC, une stratégie non pharmacologique peut être proposée : psychothérapie, hypnose, relaxation, acupuncture, neurostimulation cutanée (TENS) pendant la journée et emplâtres de lidocaïne (Versatis®) la nuit en cas de « douleur pariétale » focale. Enfin, l'effet placebo est d'au moins 20 % dans la PC et il semble licite d'en tirer parti. L'innocuité de ces méthodes est essentielle dans cette prise en charge au long cours où une préoccupation est d'éviter la iatrogénie.

Les traitements médicamenteux

Les différentes classes thérapeutiques, leurs inconvénients et les bonnes pratiques ont été détaillées précédemment.

Les traitements interventionnels endoscopiques ou chirurgicaux

En complément des règles hygiéno-diététiques et du traitement médical, la prise en charge interventionnelle des patients ayant une pancréatite chronique hyperalgique peut s'envisager selon la présentation morphologique : a) dilatation du canal pancréatique principal (définie comme ≥ 5 mm) en amont d'une sténose canalaire ou d'un calcul obstructif, b) grosse tête inflammatoire, ou c) pancréas d'aspect quasi-normal (figure 5). Le traitement des complications, telles qu'une sténose biliaire, une sténose duodénale, un pseudokyste, une déconnexion pancréatique ou une dystrophie kystique de la paroi duodénale (pancréatite paraduodénale) ne sera pas abordé dans cet article.

Pendant très longtemps, la prise en charge de la douleur des patients ayant une PC s'est faite par étapes successives associant initialement une prise en charge hygiéno-diététique et des antalgiques de paliers croissants puis, en cas d'échec, une prise en charge endoscopique, et enfin, en cas de douleurs réfractaires, un traitement chirurgical. Cette stratégie s'inscrivait dans l'hypothèse du « burn-out » avec disparition progressive des douleurs au fur et à mesure de la destruction du pancréas par la PC. Plusieurs données sont venues bousculer cette stratégie.

Tout d'abord, une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de la pancréatite chronique permet d'évaluer que 60 % des malades restent douloureux à 5 ans d'évolution de leur PC.

Les résultats des traitements endoscopiques et chirurgicaux ont été comparés. Ainsi, une première étude prospective randomisée par Cahen *et al.* (38) en 2007 montrait que la chirurgie était plus efficace en termes de contrôle des douleurs, de bien-être et du nombre de procédures requises après un suivi de 2 ans. Suite à cette publication, une controverse était née arguant que le suivi de 2 années était insuffisant pour trancher entre les 2 stratégies. En 2011, la même équipe a donc analysé ses résultats avec un recul supplémentaire de 5 ans (39) : le score de la douleur d'Izbicki (figure 1) n'était plus significativement différent à 5 ans entre les 2 groupes (39 *vs.* 22, p = 0,12), mais le contrôle (complet ou partiel) de la douleur était significativement plus fréquent, avec moins de complications et de réinterventions nécessaires dans le groupe chirurgie, sans être associé à un surcoût.

En 2012, la méta-analyse de la Cochrane incluant 5 essais randomisés comparant les traitement endoscopique et chirurgical chez les patients ayant une PC hyperalgique concluait à l'absence de différence de mortalité et de morbidité (40). La chirurgie s'accompagnait de meilleurs résultats en termes de contrôle de la douleur (se traduisant par une prise de poids plus importante dans ce groupe), du nombre de procédures et de score de qualité de vie. La durée totale d'hospitalisation n'était pas différente entre les 2 groupes.

De plus, les travaux sont concordants pour montrer que le contrôle des douleurs est plus facilement obtenu en cas d'intervention précoce (avant 3 ans) que tardive. La nécessité de recourir aux opiacés et la pratique de plus de 5 interventions endoscopiques en préopératoire sont associées à un moins bon résultat de la chirurgie (20). Les douleurs devenues

Figure 5 : Algorithme de prise en charge de la douleur chez un patient ayant une PC

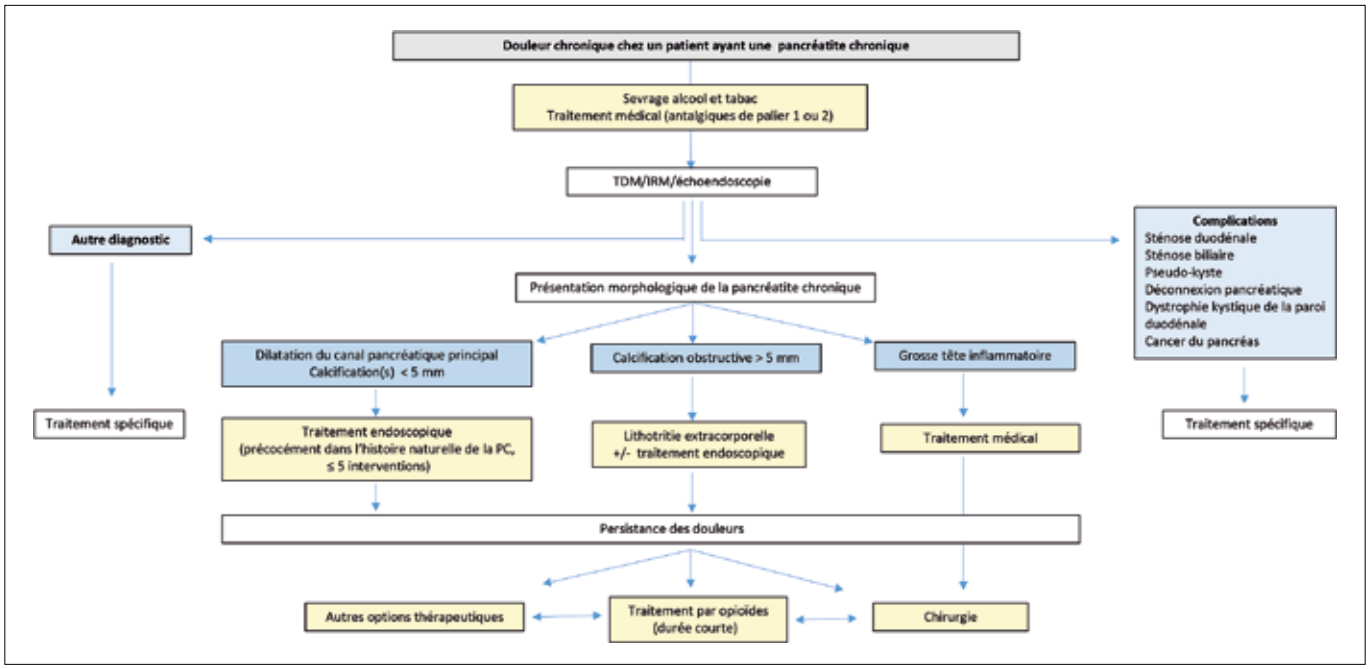
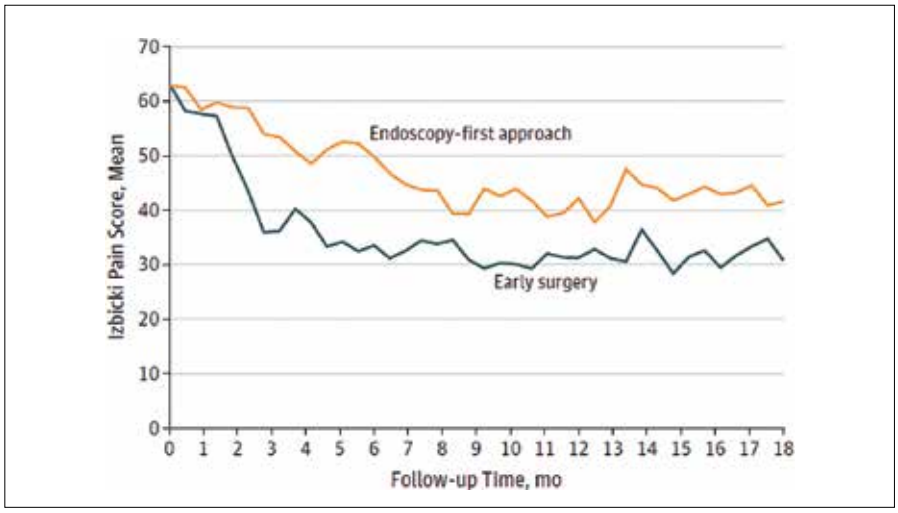


Figure 6 : Score douloureux d'Izbicki durant les 18 mois de suivi selon que les patients ayant une PC soient randomisés dans le groupe chirurgie précoce ou dans le groupe traitement en *step up* (traitement médical puis endoscopique puis chirurgical), dans l'étude de Issa *et al.* (essai ESCAPE) (41)



chroniques sont associées à une sensibilisation nerveuse périphérique et centrale, qu'il devient difficile d'inverser avec le temps. Une étude randomisée sur un petit nombre de patients a même montré récemment que les fonctions endocrines et exocrines étaient préservées en cas d'intervention précoce. Partant de ces constatations, le groupe d'étude hollandais du pancréas a conçu l'essai ESCAPE : essai randomisé contrôlé multicentrique comparant un traitement chirurgical précoce (dérivation ou intervention de Frey) à une prise en charge plus classique en *step-up* (traitement médical, si échec : traitement endoscopique +/- lithotritie, si échec : traitement chirurgical), chez 88 patients ayant un canal pancréatique dilaté et des douleurs nécessitant la prise d'opiacés depuis moins de 6 mois (41). Le score de la douleur d'Izbicki sur les 18 mois de suivi était inférieur dans le groupe chirurgie (37 *vs.* 49, p = 0,02) (figure 6). Le contrôle (total ou partiel) de la douleur à la fin du suivi était obtenu chez 58 % du groupe chirurgie *versus* 39 % du groupe endoscopie (p = 0,10). Le nombre total d'intervention était inférieur dans le groupe chirurgie (médiane de 1 *vs.* 3, p < 0,001). Les complications du traitement (27 % *vs.* 25 %), la mortalité (0 % *vs.* 0 %), le nombre d'hospitalisation, la fonction pancréatique et la qualité de vie n'étaient pas significativement différents entre les 2 groupes.

Plus récemment, 2 méta-analyses ont confirmé le bénéfice de la chirurgie. La méta-analyse de Ma *et al.* (42) a inclus 570 patients : la chirurgie était associée à une meilleure efficacité sur les douleurs (OR 0,33 ; p < 0,001) sans différence de complication ni de durée d'hospitalisation. Une seconde méta-analyse par Mendieta *et al.* (43) a quant à elle inclus uniquement les essais randomisés (199 patients) comparant le devenir à court et long terme des traitements endoscopiques et chirurgicaux : le contrôle des douleurs était meilleur à long terme avec le traitement chirurgical (16,4 % *vs.* 35,7 % ; p = 0,02), sans différence à court terme (17,5 % *vs.* 31,2 % ; p = 0,07). Il n'y avait pas de différence en termes de complication ou de durée d'hospitalisation.

Même si ces travaux sont convaincants, il est intéressant de noter qu'aucune étude comparant les traitements endoscopiques et chirurgicaux ne comportait de groupe témoin sans intervention, ce qui ne permet pas d'exclure un effet placebo.

Enfin, un autre élément en faveur du traitement chirurgical est son influence sur l'histoire naturelle de la PC. Avec un niveau de preuve faible, le risque d'insuffisance pancréatique exocrine est diminué en cas de chirurgie précoce pour PC comparativement à une chirurgie à un stade avancé de la maladie (OR 2,47 ; p = 0,002 dans l'étude de Riediger *et al.* (44). Les interventions de résection pancréatique sont associées à un risque supérieur d'insuffisance exocrine que les interventions de dérivation pancréatique. Le peu de données concernant le risque de diabète, discordantes selon les études (diminution du risque avec un OR à 2,1 (p = 0,01) dans la méta-analyse de Mendieta *et al.* (43) mais pas d'effet dans celle de la Cochrane), ne permet pas de retenir que la chirurgie prévient le diabète (33).

Prenant en compte l'ensemble de ces données, les indications respectives de la chirurgie et de l'endoscopie ont été redéfinies. Le *Working group for the International Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis* en collaboration avec *the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society and European Pancreatic Club* a précisé les guidelines de la chirurgie en 2020 (33). Celle-ci est indiquée pour le traitement des douleurs réfractaires, le traitement des complications ou en cas de suspicion de tumeur maligne. La chirurgie précoce est à privilégier par rapport à la chirurgie un stade avancé de la maladie pour obtenir un meilleur contrôle des douleurs. Chez les patients ayant un canal pancréatique dilaté et une tête du pancréas de taille normale, une pancréatico-jéjunostomie ou une intervention de Frey donnent des résultats équivalents. Pour les patients ayant une grosse tête du pancréas, les techniques associant dérivation canalaire et résection, telles que les interventions de Frey ou de Beger sont les traitements de choix. La duodénopancréatectomie céphalique est l'intervention la plus adaptée en cas de pancréatite chronique paraduodénale.

La place de l'endoscopie interventionnelle au cours de la pancréatite chronique a été, de la même façon, précisée par le *Working group for the International Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis* et publiée en 2021 (45). À la différence des recommandations établies en 2019 par l'*European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE), ces nouvelles recommandations internationales prennent en compte les avis d'experts endoscopistes et chirurgiens. Le traitement endoscopique doit être proposé aux patients ayant une pancréatite chronique hyperalgique, après s'être assuré de l'absence d'autres complications telles qu'une compression gastrique ou duodénale, une sténose biliaire ou un pseudo-kyste. Il n'a pas sa place

chez le patient non douloureux. Il n'a pas vocation à diminuer le risque d'insuffisance pancréatique exocrine ou endocrine. La décompression canalaire endoscopique peut être indiquée pour un effet antalgique immédiat, la chirurgie pourra alors être proposée en cas d'échec ou d'amélioration transitoire. Une prothèse plastique droite peut calibrer une sténose du CPP, elle doit être changée tous les 2 à 3 mois. Si une sténose significative persiste, une nouvelle prothèse peut être ajoutée. Plusieurs prothèses plastiques ou une prothèse métallique peuvent être insérées en cas de sténose persistante. Le traitement endoscopique doit être préféré pour traiter les douleurs pancréatiques et les sténoses biliaires chez les patients ayant une thrombose portale associée. En cas de contre-indication à la chirurgie chez des patients en échec du traitement endoscopique conventionnel, il peut être proposée un drainage échoguidé du canal pancréatique principal par échoendoscopie.

En résumé, la clé du succès du traitement endoscopique est la sélection des patients. Un patient présentant une calcification endocanalaire obstructive unique pourra bénéficier d'un traitement par lithotritie et/ ou endoscopie, sans avoir besoin de multiplier les procédures et donc avec une qualité de vie tout à fait satisfaisante et sans surcoût. Lorsque le mécanisme de la douleur n'est pas évident chez un patient, le traitement endoscopique peut aussi servir de test thérapeutique avant de proposer une chirurgie et de guider ainsi le geste chirurgical (simple dérivation ou résection). Enfin, en cas de dénutrition sévère, il peut aussi permettre, par son effet antalgique, d'améliorer l'état nutritionnel des patients en vue d'optimiser la prise en charge chirurgicale. La réussite d'un geste endoscopique est un facteur prédictif positif de succès d'une chirurgie et le nombre de traitement endoscopique doit rester inférieur à 5 pour ne pas diminuer les chances de succès d'une chirurgie ultérieure.

Que faire en cas d'échec du traitement chirurgical ?

Peu de données dans la littérature répondent à cette question. Il faut revenir à une démarche rigoureuse : rechercher des complications (sténose de l'anastomose pancréatico-jéjunale ? nouvelle calcification obstructive ?), optimiser le traitement médical avec l'aide des médecins algologues et discuter de mesures alternatives non pharmacologiques. Certaines équipes peuvent à ce stade proposer une pancréatectomie totale, mais cela est tout à fait discutable.

Le cas des pancréatites chroniques sans dilatation du canal pancréatique

La question du traitement optimal des patients douloureux ayant une PC sans dilatation des canaux pancréatiques ou avec une imagerie pancréatique quasi-normale est moins consensuelle. En effet, ces formes de PC sont sous-représentées dans les études (1).

En cas de masse inflammatoire, une chirurgie peut être envisagée, *a fortiori* si un cancer est suspecté. En l'absence de mécanisme évident en imagerie à l'origine des douleurs, certains auteurs rapportent les résultats de la pancréatectomie totale avec ou sans transplantation d'îlots pancréatiques : 66 % des patients sont soulagés et 40 % des patients continuent à utiliser des opioïdes plus de 2 ans après l'intervention. Ces données sont bien insuffisantes pour poser l'indication de cette intervention. En pratique, c'est davantage la place des nouvelles techniques (analgésie intrathécale, stimulation magnétique transcranienne, splanchnicectomie, stimulation médullaire) qui doit être discutée en concertation pluridisciplinaire.

Conclusion

Les connaissances sur la pathogénie de la douleur au cours de la PC progressent. Les options de traitement s'enrichissent, mais l'hétérogénéité des patients, le caractère subjectif et multifactoriel de la douleur compliquent la prise en charge thérapeutique. L'évaluation de la balance bénéfice/ risque doit être un souci constant.

Il faut éviter une attitude trop attentiste dans l'hypothèse d'un « burnout » qui est un concept largement remis en cause. Laisser évoluer une douleur peut compromettre les chances ultérieures de thérapeutiques potentiellement radicales. Il est licite d'adresser les patients ayant des douleurs réfractaires vers des équipes spécialisées plutôt que de laisser la douleur se pérenniser.

Une bonne prise en charge implique la recherche de la cause de la PC, d'une cause extra-pancréatique aux douleurs et/ ou d'une complication de la PC. Il est impératif de viser le sevrage en alcool et en tabac. Le paracétamol et le tramadol doivent être proposés en 1re intention. La nutrition entérale peut également permettre d'améliorer l'état nutritionnel mais possiblement aussi les douleurs. Si le recours aux opioïdes forts est licite lors d'un épisode aigu, il est controversé au long cours en raison du risque d'addiction. Les résultats du bloc cœliaque sont décevants dans la PC. La dérivation pancréatico-jéjunale permet de soulager très efficacement, à court et long termes, les patients présentant une dilatation du canal pancréatique principal. L'intervention de Frey trouve sa place en cas de grosse tête inflammatoire du pancréas. Les indications privilégiées du traitement endoscopique sont les sténoses isolées du canal pancréatique principal, de siège préférentiellement céphalique, et les malades à haut risque chirurgical (dénutrition, cirrhose, hypertension portale). Quel que soit le traitement proposé chez les patients hyperalgiques une intervention plus précoce est associée à de meilleurs résultats.

Références

1. Beyer G, Habtezion A, Werner J, *et al.* Chronic pancreatitis. *The Lancet* 2020 ; 396 : 499–512.
2. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, *et al.* Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2017; 17:720-31.
3. Kempeneers MA, Issa Y, Verdonk RC, *et al.* Pain patterns in chronic pancreatitis: a nationwide longitudinal cohort study. *Gut* 2021;70:1724-33.
4. Poulsen JL, Olesen SS, Malver LP, *et al.* Pain and chronic pancreatitis: A complex interplay of multiple mechanisms. *World J. Gastroenterol.* 2013;19:7282-91.
5. Bahuva R, Walsh RM, Kapural L, *et al.* Morphologic Abnormalities Are Poorly Predictive of Visceral Pain in Chronic Pancreatitis. *Pancreas* 2013;42:6-10.
6. Zhu Y, Colak T, Shenov M, *et al.* Nerve Growth Factor Modulates TRPV1 Expression and Function and Mediates Pain in Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology* 2011;141:370-7.

7. Drewes AM, Veldhuisen CL van, Bellin MD, *et al.* Assessment of pain associated with chronic pancreatitis: An international consensus guideline. *Pancreatology* 2021; S1424390321004981.

8. Madaria E de-, Abad-González A, Aparicio JR, *et al.* The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Part 2 (treatment). *Pancreatology* 2013;13:18-28.

9. Olesen SS, Bouwense SAW, Wilder–Smith OHG, *et al.* Pregabalin Reduces Pain in Patients With Chronic Pancreatitis in a Randomized, Controlled Trial. *Gastroenterology* 2011;141:536-43.

10. Gurusamy KS, Lusuku C, Davidson BR. Pregabalin for decreasing pancreatic pain in chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016 ; 2016:CD011522.

11. Yaghoobi M, McNabb-Baltar J, Bijarchi R, *et al.* Pancreatic Enzyme Supplements Are Not Effective for Relieving Abdominal Pain in Patients with Chronic Pancreatitis: Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016;2016:8541839.

12. Talukdar R, Lakhtakia S, Reddy DN, *et al.* Ameliorating effect of antioxidants and pregabalin combination in pain recurrence after ductal clearance in chronic pancreatitis: Results of a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016;31:1654-62.

13. Sureshkumar S, Omang A, Anandhi A, *et al.* Efficacy of Pregabalin and Antioxidants Combination in Reducing Pain in Chronic Pancreatitis: A Double Blind Randomized Trial. *Dig. Dis. Sci.* 2021;66:4017-25.

14. Vries M de, Van Rijckevorsel DCM, Vissers KCP, *et al.* Single dose delta-9-tetrahydrocannabinol in chronic pancreatitis patients: analgesic efficacy, pharmacokinetics and tolerability. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2016;81:525-37.

15. Kahan M, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Canadian Guideline For Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: Implications for pain physicians. *Pain Res. Manag. J. Can. Pain Soc.* 2011;16:157-8.

16. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Part 2 (treatment) | Elsevier Enhanced Reader n.d. ;.

17. Goulden MR. The pain of chronic pancreatitis: a persistent clinical challenge. *Br. J. Pain* 2013;7:8-22.

18. Ratnayake CB, Bunn A, Pandanaboyana S, *et al.* Spinal Cord Stimulation for Management of Pain in Chronic Pancreatitis: A Systematic Review of Efficacy and Complications. *Neuromodulation Technol. Neural Interface* 2020; 23:19-25.

19. Delhaye M, Arvanitakis M, Verset G, *et al.* Long-term clinical outcome after endoscopic pancreatic ductal drainage for patients with painful chronic pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004;2:1096-106.

20. Clarke B, Slivka A, Tomizawa Y, *et al.* Endoscopic Therapy is Effective for Patients with Chronic Pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;10:795-802.

21. Seven G, Schreiner MA, Ross AS, *et al.* Long-term outcomes associated with pancreatic extracorporeal shock wave lithotripsy for chronic calcific pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.* 2012;75:997-1004.e1.

22. Tandan M, Reddy DN, Talukdar R, *et al.* Long-term clinical outcomes of extracorporeal shockwave lithotripsy in painful chronic calcific pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.* 2013;78:726-33.

23. Costamagna G, Bulajic M, Tringali A, *et al.* Multiple Stenting of Refractory Pancreatic Duct Strictures in Severe Chronic Pancreatitis: Long-term Results. *Endoscopy* 2006;38:254-59.

24. Sofi AA, Khan MA, Ahmad S, *et al.* Comparison of clinical outcomes of multiple plastic stents and covered metal stent in refractory pancreatic ductal strictures in chronic pancreatitis-a systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2021;21:854-61.

25. Cahen DL, Merwe SW van der, Laleman W, *et al.* A biodegradable non-covered self-expandable stent to treat pancreatic duct strictures in chronic pancreatitis: a proof of principle. *Gastrointest. Endosc.* 2018;87:486-91.

26. Moole H, Jaeger A, Bechtold ML, *et al.* Success of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy in Chronic Calcific Pancreatitis Management: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Pancreas* 2016;45:651-8.

27. Ahmed Ali U, Issa Y, Bruno MJ, *et al.* Early surgery versus optimal current step-up practice for chronic pancreatitis (ESCAPE): design and rationale of a randomized trial. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:49.

28. Dumonceau J, Costamagna G, Tringali A, *et al.* Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomised controlled trial. *Gut* 2007;56:545-52.

29. Huijgevoort NCM van, Veld JV, Fockens P, *et al.* Success of extracorporeal shock wave lithotripsy and ERCP in symptomatic pancreatic duct stones: a systematic review and meta-analysis. *Endosc. Int. Open* 2020 ; 8 : E1070–E1085.

30. Saghir SM, Mashiana HS, Mohan BP, *et al.* Efficacy of pancreatoscopy for pancreatic duct stones: A systematic review and meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2020;26:5207-19.

31. Bick BL, Patel F, Easler JJ, *et al.* A comparative study between single-operator pancreatoscopy with intraductal lithotripsy and extracorporeal shock wave lithotripsy for the management of large main pancreatic duct stones. *Surg. Endosc.* 2021;.

32. Dumonceau J-M, Delhaye M, Tringali A, *et al.* Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Updated August 2018. *Endoscopy* 2019;51:179-193.

33. Kempeneers MA, Issa Y, Ali UA, *et al.* International consensus guidelines for surgery and the timing of intervention in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2020;20:149-157.

34. Frey CF, Amikura K. Local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy in the management of patients with chronic pancreatitis. *Ann. Surg.* 1994;220:492-507.

35. Bramis K, Gordon-Weeks AN, Friend PJ, *et al.* Systematic review of total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis. *Br. J. Surg.* 2012;99:761-66.

36. Yin Z, Sun J, Yin D, *et al.* Surgical Treatment Strategies in Chronic Pancreatitis: A Meta-analysis. *Arch. Surg.* 2012;147: 961-8.

37. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, *et al.* Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1993;328:1433-37.

38. Cahen DL, Rauws EAJ, Busch OR, *et al.* Endoscopic versus Surgical Drainage of the Pancreatic Duct in Chronic Pancreatitis. *N Engl J Med* 2007;9.

39. Cahen DL, Gouma DJ, Laramée P, *et al.* Long-term Outcomes of Endoscopic vs Surgical Drainage of the Pancreatic Duct in Patients With Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology* 2011;141:1690-95.

40. Ali UA, Pahlplatz JM, Nealon WH, *et al.* Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;.

41. Issa Y, Kempeneers MA, Bruno MJ, *et al.* Effect of Early Surgery vs Endoscopy-First Approach on Pain in Patients With Chronic Pancreatitis: The ESCAPE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;323:237-247.

42. Ma KW, So H, Shin E, *et al.* Endoscopic versus Surgical Intervention for Painful Obstructive Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2021;10:2636.

43. Mendieta PJO, Sagae VMT, Ribeiro IB, *et al.* Pain relief in chronic pancreatitis: endoscopic or surgical treatment? a systematic review with meta-analysis. *Surg. Endosc.* 2021; 35:4085-94.

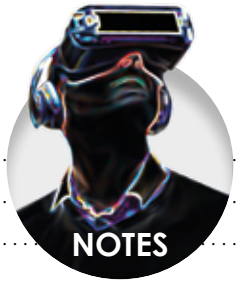
44. Riediger H, Adam U, Fischer E, *et al.* Long-term Outcome After Resection for Chronic Pancreatitis in 224 Patients. *J. Gastrointest. Surg.* 2007;11:949-60.

45. Kitano M, Gress TM, Garg PK, *et al.* International consensus guidelines on interventional endoscopy in chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology* 2020;20:1045-55.

5.

Les cinq points forts

- La douleur est la manifestation prédominante de la pancréatite chronique. Elle peut être multifactorielle : hyperpression canalaire, pseudo-kyste, dystrophie kystique de la paroi duodénale, inflammation pancréatique, ischémie.
- En complément du traitement médical, les possibilités thérapeutiques sont un traitement endoscopique (sphinctérotomie pancréatique, calibrage d'éventuelles sténoses par endoprothèses pancréatiques, couplé ou non à de la lithotritie extracorporelle) ou un traitement chirurgical (dérivation et/ ou résection pancréatique).
- La dérivation pancréatico-jéjunale permet de soulager très efficacement à court et long termes les patients présentant une dilatation du canal pancréatique principal. L'intervention de Frey (*dérivation du canal de Wirsung avec évidement céphalique*) est indiquée en cas de volumineuse tête inflammatoire du pancréas.
- Les indications privilégiées du traitement endoscopique sont les sténoses symptomatiques isolées du canal pancréatique principal dans sa portion céphalique, et les malades à haut risque chirurgical (dénutrition, cirrhose, hypertension portale).
- Une prise en charge précoce des douleurs donne de meilleurs résultats à long terme.


NOTES

Thérapies non conventionnelles et cancer digestif : Que dire au malade ?

Stéphanie TRÄGER

Centre Hospitalier Rives de Seine - 1 bd Richard Wallace - 92800 PUTEAUX
strager@ch-rivesdeseine.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- L'alimentation et le jeûne
- Le cannabis
- La phytothérapie
- Comment éviter les dérives « sectaires » ?

LIEN D'INTÉRÊTS

Aucun conflit d'intérêt en lien avec le sujet

MOTS-CLÉS

Thérapies non conventionnelles - Soins oncologiques de support - Cancer digestif

ABRÉVIATIONS

TNC : thérapies non conventionnelles
SOS : soins oncologiques de support

Une thérapie non conventionnelle est-elle un soin de support en oncologie ?

Les thérapies non conventionnelles (TNC), aussi appelées pratiques non conventionnelles à visée thérapeutique, regroupent des approches, des pratiques, des produits de santé qui ne sont habituellement pas considérées comme faisant partie de la médecine conventionnelle, à un endroit et à une période données (définition du *National Center for Complementary and Alternative Medicine*).

Les soins oncologiques de support (SOS), définis lors du plan cancer 2003-2007, sont « l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades, parallèlement aux traitements spécifiques, lorsqu'il y en a, tout au long des maladies graves ».

En cancérologie et en France, c'est souvent dans le cadre des soins de support que ces TNC ont pu trouver leur place. Les soins oncologiques de support comprennent :

- Les pratiques dites conventionnelles basées sur des preuves établies par des méthodes scientifiques avec des niveaux de preuves suffisants (médicaments antalgiques, techniques de radiologie interventionnelle...).
- Les thérapies non conventionnelles dont le niveau de preuve scientifique reste insuffisant. Elles peuvent être perçues comme efficaces par des personnes malades qui y ont recours. Ces pratiques nécessitent d'utiliser ou de développer des méthodes d'évaluation validées notamment dans le domaine des sciences humaines et sociales. Pour certaines d'entre elles, l'objectif à terme est de les identifier comme des pratiques conventionnelles recommandables en toute sécurité pour les patients (ce qui a été le cas par exemple de l'activité physique adaptée).

Le concept de cancérologie intégrative, initialement développé en Amérique du nord, combine des approches conventionnelles et complémentaires de manière coordonnée, dans le cadre d'une démarche participative interdisciplinaire et pluri professionnelle (1). Il est important de comprendre que la notion d'intégration n'est pas ici entendue comme l'absorption d'un système par un autre mais bien comme la mise en place d'une coordination et d'une recherche de synergie. Ce distinguo est fondamental pour penser une médecine intégrative qui puisse s'inscrire dans une réelle avancée thérapeutique.

Utilisation des TNC en cancérologie digestive

En cancérologie digestive, comme en cancérologie générale, le recours à des pratiques non conventionnelles est fréquent avec des chiffres de prévalence allant jusqu'à 75 % dans la population de patients atteints de cancer colorectal (2,3). Les thérapies les plus utilisées sont la phytothérapie, l'homéopathie et les techniques de relaxation. L'objectif de cette utilisation pour les patients est, dans la plupart des cas, d'améliorer la santé générale et le bien-être. Une grande part des utilisateurs débute l'utili-

sation de TNC après le diagnostic de cancer, souvent avec des niveaux élevés de satisfaction à l'égard de ces thérapies (4). Les patients ont recours à ces thérapies à tous les moments de leur prise en charge (5).

Quels sont les risques des TNC ?

Sous couvert d'une communication réductrice (naturel = sans danger), l'utilisation de ces pratiques n'apparaît pas pour les patients comme potentiellement à risque. Les risques sont pourtant de trois ordres :

1. Un retard au diagnostic et à la prise en charge du malade par la médecine conventionnelle. Ce risque est d'autant plus important quand la thérapie est utilisée de façon alternative et fait le lit de dérives sectaires. L'étude de Johnson a montré que les patients ayant utilisé des thérapies non conventionnelles étaient plus susceptibles de refuser un traitement anticancéreux conventionnel et avaient une survie globale moindre que les non utilisateurs de ces thérapies (6).

   Les dérives sectaires se caractérisent « par la mise en œuvre, par un groupe organisé ou isolé, quelle que soit sa nature ou son activité, de pressions ou de techniques ayant pour but de créer, de maintenir ou d'exploiter chez une personne un état de sujétion psychologique ou physique, la privant d'une partie de son libre arbitre, avec des conséquences dommageables pour cette personne, son entourage ou pour la société » (7).

   En pratique, les patients atteints de cancer discutent peu avec l'équipe médicale de leur utilisation de TNC et les médecins initient rarement ce dialogue spécifique (8).

   Les patients ont donc besoin d'informations pour être accompagnés dans leur choix d'utilisation de TNC, d'autant que le médecin reste pour eux la source d'information la plus fiable (5). Il est donc primordial que le soignant instaure un dialogue avec son patient pour lui donner une information minimale et objective sans jugement. Pour cela, le soignant doit être sensibilisé au sujet et doit interroger son patient. Fermer la porte au dialogue serait prendre le risque de voir un jour le patient quitter le système de soins conventionnels, à la recherche d'une écoute et d'une prise en charge plus globale. C'est souvent dans cette situation extrême qu'il se met le plus en danger.

2. Une toxicité directe de certaines des substances utilisées sur l'organisme (anaphylaxie, toxicité hépatique, insuffisance rénale...) (9,10).

3. Les interactions possibles avec le traitement conventionnel (11,12,13), soit par interaction pharmaco-dynamique (substance pouvant soit potentialiser, soit diminuer l'effet d'un médicament par une action pharmacologique agoniste ou antagoniste) soit par interaction pharmacocinétique (substance pouvant modifier l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'élimination du médicament notamment par les interactions au niveau de la voie des iso enzymes du cytochrome P450 ou de la glycoprotéine P) (14).

la phytothérapie

La phytothérapie dont l'objectif est de traiter ou prévenir des maladies par l'usage des plantes est à risque de toxicité directe ou d'interaction avec le traitement conventionnel.

En France, les plantes peuvent être conditionnées en produit médicamenteux (phytomédicaments) ou non (compléments alimentaires). Dans le cadre des phytomédicaments, les plantes inscrites sur la liste des plantes médicinales font l'objet de contrôles de qualité réalisés avant la commercialisation, et leur circulation est soumise à une autorisation de mise sur le marché (AMM). Les compléments alimentaires sont des produits non médicamenteux dont la qualité est garantie par le fabricant et ne sont encore soumis qu'à une réglementation embryonnaire. La commercialisation des compléments alimentaires ne nécessite pas d'AMM individuelle. L'industriel est responsable de la conformité des compléments alimentaires commercialisés avec les dispositions réglementaires en vigueur, tant en matière de sécurité que d'information du consommateur.

Les produits utilisés en phytothérapie ont des contenus phytochimiques très variables d'un produit à un autre tant dans leurs compositions que dans leurs concentrations (15). On observe egalement une variabilité des propriétés de libération du produit et de leur biodisponibilité en fonction des différentes subtances commercialisés (16). Il est donc essentiel d'interroger les patients sur leur consommation éventuelle de ces substances et de les informer des risques. Le site américain « About Herbs » du *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) donne des informations aux patients et aux professionnels de santé sur les mécanismes d'action, les interactions et les effets indésirables, et peut être une aide à la prise de décision (17). L'AFSOS (Association Francophone des Soins Oncologiques de Support) a mis à disposition des soignants, un livret « Question phytothérapie, répondre aux patients atteints de cancer » traitant de la composition de 20 plantes, de leurs formes et préparations, de leurs principales propriétés ainsi que des informations à connaître concernant les interactions ou contre-indications au regard notamment du principe de précaution (18).

Dans les cas spécifiques de cancers digestifs, des interactions pharmacocinétiques entre le millepertuis et les médicaments cytotoxiques comme l'irinotécan, l'imatinib ont été signalées (19,20). Pour les médicaments anticancéreux dont le CYP 3A4 est la principale enzyme impliquée dans leur métabolisme (taxanes, irinotécan, ...), il conviendra donc d'éviter la prise de plantes connues pour interférer avec ces enzymes (curcuma, échinacée pourpre, d'extraits de pépins de raisins, de ginseng, ...).

Le jeûne et les régimes

Le jeûne et les régimes restrictifs se sont progressivement développés ces dernières années en étant parfois médicalisés et/ou combinés à des programmes d'activité physique. Le jeûne est caractérisé par l'arrêt total de l'alimentation. Il peut être complet ou partiel, avec poursuite des apports hydriques, de durée variable, répété ou non et parfois pratiqué en alternance avec d'autres régimes restrictifs.

Les restrictions peuvent concerner les apports caloriques (réduction des apports énergétiques totaux par rapport aux apports recommandés), les apports protéiques (réduction des apports protéiques sans réduction des apports caloriques totaux), les apports glucidiques (réduction des apports glucidiques avec ou sans réduction des apports caloriques totaux). Le régime cétogène diminue l'apport glucidique sans restreindre l'apport calorique et consiste donc à augmenter la part de l'apport lipidique (21).

Le réseau *National Alimentation Cancer Recherche* (NACRe) a réalisé un rapport qui n'a pas mis en évidence d'intérêt de ces régimes que ce soit en prévention primaire du cancer, sur l'efficacité des traitements anti-cancéreux ou sur le pronostic des cancers. La plupart des études ont été réalisées chez l'animal et les données scientifiques chez l'homme sont de faible qualité.

Les baisses de poids et de masse musculaire observées lors de la pratique de ces régimes peuvent majorer la dénutrition et la sarcopénie, facteurs pronostiques péjoratifs reconnus en cancérologie. Cette dénutrition est fréquente, notamment dans les cancers du pancréas et œso-gastrique (prévalence de 60 %) et il convient donc d'être particulièrement vigilant pour identifier et combattre ces approches. En préopératoire de chirurgie digestive lourde pour cancer, les patients obèses pratiquant des régimes pour perdre du poids n'ont pas de bénéfice, voire un risque de surmorbidité.

Le cannabis, une future thérapie conventionnelle ?

Le chanvre est une plante appartenant à la famille des *Cannabaceae*. La sous-espèce *Cannabis sativa* sert à obtenir des fibres à usage industriel tandis que *Cannabis indica* est utilisé principalement pour ses principes actifs à visée thérapeutique.

La plante est transformée sous différentes formes : herbe (marijuana), résine (haschich), huile. Parmi les 120 composés cannabinoïdes de la plante, les 2 principaux sont le Δ9-THC (Δ9-trans-tétrahydrocannabinol) qui a un effet psychotrope important et le CBD (cannabidiol) sans propriété psychoactive caractérisée. Les ratios THC/CBD varient d'une variété de plante à l'autre.

Les principales propriétés du CBD sont de nature anti-inflammatoire, antiépileptique, anxiolytique, analgésique et anti-psychotique. Le THC a notamment une action analgésique, antiémétique, psychoactive, anti-inflammatoire au niveau intestinal et stimulateur de l'appétit.

Actuellement il existe plusieurs produits de présentations diverses dont les indications varient en fonction des pays (nausées-vomissements chimio-induites, douleurs chroniques, spasticité de la SEP...)

Les indications restent cependant controversées avec des résultats d'études contradictoires. Aux États-Unis, la *NCCN* recommande l'utilisation de substances cannabinoïdes en cancérologie et en soins palliatifs dans le cadre de nausées-vomissements réfractaires et résistants au traitement antiémétique bien conduit.

En France, l'ANSM a lancé depuis mars 2021 une expérimentation sur l'utilisation du cannabis médical dont l'objectif est d'évaluer la faisabilité du circuit de mise à disposition du cannabis et de recueillir les premières données françaises sur l'efficacité et la sécurité. Les 7 symptômes cibles en oncologie et en situations palliatives dans le cadre de symptômes rebelles liés au cancer ou à ses traitements sont : la douleur, la fatigue, les nausées vomissements, les troubles du sommeil, l'inquiétude, la perte d'appétit, la tristesse (22).

Conclusion

Il reste encore beaucoup d'inconnues dans l'indication de ces TNC en cancérologie digestive. La nécessité de développer des études cliniques de bonne qualité méthodologique et adaptées à la pratique (évaluations qualitatives et quantitatives) est essentielle pour permettre d'apporter des preuves scientifiques d'efficacité et de sécurité. Le développement de la réglementation de ces TNC mais aussi de la formation de leurs praticiens est fondamental. Aujourd'hui il est important de briser les préjugés réciproques en instaurant le dialogue auprès de nos patients afin de les aiguiller au mieux dans leurs choix de TNC et d'en minimiser les risques.

Avant tout, exercer une médecine plus humaine, sans clivage, qui revalorise le temps de communication et de concertation, c'est aller dans le sens de soins de support de qualité. Et c'est cette qualité des soins de supports qu'il faut optimiser et systématiquement associer au traitement spécifique du cancer.

Bibliographie

1. Krakowski I, Boureau F, Bugat R, *et al.* Coordination des soins de support pour les personnes atteintes de maladies graves : proposition d'organisation dans les établissements de soins publics et privés. Bulletin du Cancer 2014; 91: 449-56.
2. Sewitch MJ, Rajput Y. A literature review of complementary and alternative medicine use by colorectal cancer patients. Complement Ther Clin Pract 2010;16:52-6.
3. Tough SC, Johnston DW, Verhoef MJ, Arthur K, Bryant H. Complementary and alternative medicine use among colorectal cancer patients in Alberta, Canada. Altern Ther Health Med 2002;8:54-64.
4. Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, *et al*. Complementary and alternative medicine use in colorectal cancer patients in seven European countries. Complement Ther Med 2005; 13:251-7.
5. Référentiel AFSOS « Place des thérapies complémentaires dans les soins oncologiques de support » (2012). www.afsos.org
6. Johnson SB, Park HS, Gross CP, Yu JB. Complementary Medicine, Refusal of Conventional Cancer Therapy, and Survival Among Patients With Curable Cancers. JAMA Oncol 2018; 4:1375-81.
7. https://www.derives-sectes.gouv.fr/quest-ce-quune-dérive-sectaire
8. Lee RT, Barbo A, Lopez G, *et al*. National survey of US oncologists' Knowledge Attitudes, and practice patterns regarding herb and supplement use by patients with cancer. J Clin Oncol 2014;32:4095-101.
9. Yu Z, Samavat H, Dostal AM, *et al*. Effect of green tea supplements on liver enzyme elevation: results from a randomized intervention study in the United States. Cancer Prev Res 2017;10:571-9.
10. Debelle F, Nortier J. Nephropathy caused by Chinese plants and aristolochic acids: from clinical observation to experimental model.Bull Mem Acad R Med Belg 2006;161:327-33.
11. Sparreboom A, Cox MC, Acharya MR, Figg WD. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. J Clin Oncol 2004;22:2489-503.

12. Hu Z, Yang X, Ho PC, *et al*. Herb-drug interactions: a literature review. Drugs 2005;65:1239-82.

13. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. Drugs 2001;61:2163-75.

14. Rodeiro I, Donato MT, Jimenez N, *et al*. Inhibition of human P450 enzymes by natural extracts used in traditional medicine. Phytother Res 2009;23:279-82.

15. Meijerman I, Beijmen JH, Schellens JHM. Herb drug interactions in oncology : focus on mechanisms of induction. The Oncologist 2006;11:742-52.

16. Goey AKL, Mooiman KD, Beijnen JH, Schellens JHM, Meijerman I. Relevance of in vitro and clinical data for predicting CYP3A4-mediated herb-drug interactions in cancer patients. Cancer Treatment Reviews, 2013;39:773-83.

17. https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs

18. https://www.afsos.org/ressource-doc/question-phytotherapie-volume-2/

19. Mathijssen RHJ, Verweij J, de Bruijn P, Loos WJ, Sparreboom A. Effects of St. John's Wort on irinotecan metabolism. J Natl Cancer Inst 2002 21;94:1247-9.

20. Smith P, Bullock JM, Booker BM, *et al*. The influence of St. John's wort on the pharmacokinetics and protein binding of imatinib mesylate. Pharmacotherapy 2004;24:1508-14.

21. Réseau national alimentation cancer recherche. Jeûne, régimes restrictifs et cancer : revue systématique des données scientifiques et analyse socio-anthropologique sur la place du jeûne en France. Rapport NACRe, novembre 2017.

22. https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical

5.

Les cinq points forts

- Les soins oncologiques de support sont l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades, parallèlement aux traitements spécifiques. Les thérapies non conventionnelles se différencient des soins de support conventionnels par leur niveau de preuve scientifique insuffisant.
- Il est fondamental d'interroger les patients sur leur utilisation de thérapies non conventionnelles afin de les informer des effets et risques potentiels de ces pratiques.
- Le jeûne et les régimes alimentaires restrictifs n'ont pas démontré d'intérêt sur la prévention des cancers, la tolérance des traitements ou le pronostic des cancers.
- Le cannabis doit encore faire la preuve de son efficacité et de son innocuité en cancérologie (expérimentation en cours).
- L'utilisation de la phytothérapie au cours du cancer nécessite une vigilance car elle peut exposer à des risques d'interactions avec le traitement conventionnel.

Gestion des effets secondaires des traitements anti-cancéreux : ce que doit savoir tout hépato gastro entérologue

Jérôme DESRAME

55 avenue Jean-Mermoz - 69008 LYON
jerome.desrame@orange.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir identifier les situations d'urgence
- Savoir prévenir et gérer les complications hématologiques
- Savoir prévenir et gérer les complications digestives
- Savoir gérer les perturbations des tests biologiques hépatiques

LIEN D'INTÉRÊTS

Aucun

MOTS-CLÉS

Toxicités chimio-induites ; nausées-vomissements ; diarrhée ; colite post-chimiothérapie ; neutropénie ; neutropénie fébrile

ABRÉVIATIONS

CT : chimiothérapie
DI : dose intensité
N/V : nausées et vomissements
VSN : valeur seuil normale

Introduction

Avec plus de 157 400 décès en 2019, le cancer en France est la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième chez la femme. En 2018, plus de 382 000 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués en France. L'activité de cancérologie représente près d'un quart de l'activité hospitalière globale (près de 10 % des hospitalisations ambulatoires et près de 14 % des hospitalisations complètes). Par ailleurs, les cancers digestifs sont des tumeurs fréquentes, notamment les cancers du côlon et du pancréas (respectivement 43 000 et 14 000 nouveaux cas en 2018) (1). Enfin, les complications digestives liées à la chimiothérapie (CT) – qui reste un des traitements de base du cancer – font partie des toxicités les plus fréquentes pour de nombreuses drogues. Ces quelques données permettent de comprendre que tout hépato-gastro-entérologue, qu'il soit ou non oncologue digestif, sera souvent impliqué dans la prise en charge des effets secondaires des traitements anticancéreux, et qu'il est important de bien connaître les éléments qui permettront une gestion adaptée de ceux-ci. En effet, comme cela a été bien démontré pour la neutropénie fébrile, ces complications ont un impact pronostique sur le cancer, en entraînant des retards de cure, une diminution de la dose d'intensité (DI) de la CT, voire son arrêt (2). (Dans l'étude prodige 24 (FOLFIRINOX *versus* gemcitabine pour le traitement adjuvant du cancer du pancréas réséqué), les patients qui n'ont pas pu recevoir l'ensemble des cycles prévus ont une survie globale significativement inférieure à cinq ans [27,4 % *vs*. 41.9 % HR 0.64 (0.49-0.84), p= 0.002] (3).

Les principales complications digestives de la chimiothérapie sont :

- Nausées et vomissements (N/V) ;
- Mucite ;
- Diarrhée et colites post-chimiothérapie ;
- Constipation.

Par ailleurs, les CT ont des complications hématologiques (anémie, neutropénie, thrombopénie) et hépatiques que tout hépato-gastro-entérologue pourra être amené à prendre en charge. La gestion de ces complications repose sur une démarche clinique et thérapeutique classique avec cependant quelques particularités :

- On dispose d'échelles standardisées permettant l'évaluation de leur sévérité (4). Ces échelles sont surtout utiles dans le cadre des essais cliniques, mais leur utilisation en pratique quotidienne apporte une aide précieuse pour l'appréciation de la gravité de ces toxicités.
- La prévention et le traitement de ces complications doivent s'appuyer sur les recommandations des sociétés savantes (AFSOS, ESMO, MASCC, ASCO) qui sont consultables sur leurs sites internet respectifs.
- Avant toute décision thérapeutique, il est important de s'in-

former du pronostic de la maladie sous-jacente : la CT est-elle administrée dans le cadre d'un traitement néo-adjuvant, adjuvant, métastatique à visée curative ou palliative du cancer ? La consultation de la dernière fiche de réunion de concertation pluridisciplinaire apporte souvent des informations importantes au praticien amené à prendre en charge un patient qu'il ne connaît pas dans le cadre de l'urgence.

- Enfin, le niveau d'intensité de la prise en charge doit être conforme aux éventuelles directives anticipées du patient.

Le but de cet article est d'apporter des éléments pratiques de prise en charge pour les N/V, la diarrhée, les colites post-chimiothérapie et la neutropénie fébrile.

Nausées et vomissements (5-6)

On distingue les N/V anticipés, aigus, survenant le jour de la CT, et ceux qui sont retardés, survenant au décours de la CT. Une prophylaxie primaire est recommandée, adaptée en fonction du risque émétisant du protocole de CT utilisé, le risque étant déterminé en fonction de la drogue la plus émétisante du protocole (Hautement émétisante : protocole à base de cisplatine. Modérément émétisante : protocole à base d'oxaliplatine, irinotecan. Faiblement émétisante : gemcitabine, 5 Fluorouracile, capecitabine, taxanes, regorafenib en monothérapie. Très faiblement émétisante : sorafenib) (tableau 1) (5). Les classes médicamenteuses utilisées, seules ou en association, sont les corticoïdes, les antagonistes des récepteurs 5HT3 (setrons) et de la neurokinine 1 (aprepitant, rolapitant, netupitant) et les antagonistes de la dopamine (metoclopramide).

Quelle doit être la prise en charge d'un patient présentant des N/V retardés non contrôlés ?

- Évaluer la gravité et le retentissement clinique et biologique : dès lors que les N/V ne permettent plus des apports par voie orale satisfaisants et qu'ils s'accompagnent d'une déshydratation clinique, de troubles hydroélectrolytiques et/ou d'une insuffisance rénale, une hospitalisation doit être envisagée.
- Éliminer une cause autre que la CT : métastases cérébrales, hypercalcémie, hyponatrémie, syndrome occlusif, stase gastrique favorisée par une ascite ou une hépatomégalie, introduction récente d'un traitement morphinique (il s'agit d'une cause fréquente, qui doit toujours être recherchée).
- S'informer de la prophylaxie primaire prescrite et de l'adhérence au traitement.
- Mettre en œuvre un traitement adapté : pour les N/V chimio-induits, le niveau de preuve des recommandations dans cette situation est faible. On peut cependant retenir l'élément suivant : si les corticoïdes ont été utilisés en prophylaxie primaire, ils sont en général peu efficaces. Un traitement par anti-D2 type metoclopramide 10 mg IV, 1 à 3 fois par jour (dose maximale : 0.5 mg/kg/J) peut être introduit, de même qu'une benzodiazépine. À noter que l'utilisation de la chlorpromazine (Largactil) au PSE ne figure dans aucun référentiel ; ce médicament doit être administré avec précaution, en raison de ses effets sédatifs potentiels. L'olanzapine a montré son efficacité à la posologie de 10 mg/J dans la prévention des N/V des CT hautement émétisantes (7) et semble être un médicament prometteur, à la posologie de 5 mg/J, dans la prévention des N/V chroniques, avec une bonne tolérance (8). Son utilisation a été introduite dans les dernières recommandations de l'ASCO. En cas d'introduction récente d'un traitement morphinique, une rotation morphinique doit être envisagée si un traitement symptomatique ne permet pas de contrôler rapidement la symptomatologie (6).
- Adapter le traitement prophylactique au cycle suivant : si l'observance de la prophylaxie primaire proposée initialement a été bonne, il est recommandé de renforcer cette dernière par la prescription d'une classe thérapeutique non utilisée précédemment.

Diarrhée et colite post-chimiothérapie (9,10,11) :

La diarrhée est une des complications les plus fréquentes de la CT, notamment avec les drogues (5 Fu, capecitabine, irinotecan, taxanes, thérapies ciblées, inhibiteurs de tyrosine kinase) et les protocoles (FOLFIRINOX, FOLFIRI-aflibercept, Gemcitabine-Nab-paclitaxel, FLOT) utilisés en cancérologie digestive. Avec ces protocoles, les patients présentent une diarrhée dans 30 à 40 % des cas, de grade 3/ 4 dans 10 à 20 % des cas. Le plus souvent, la diarrhée est unique-

Tableau 1 : Prophylaxie primaire en fonction du risque émétisant du protocole de chimiothérapie

	Traitement J1	Traitement jours suivants
Risque émétisant élevé sans Cisplatine	- Aprepitant 125 ou Rolapitant 180 - Setron - Corticoïde*	- Aprepitant 80 J2, J3 si Aprepitant à J1 - Corticoïde* J2 à J4
Risque émétisant élevé avec Cisplatine	- NEPA** - Corticoïde	- Corticoïde J2 à J4
Risque émétisant modéré	- Aprepitant 125 ou Rolapitant 180 - Setron - Corticoïde*	- Aprepitant 80 J2, J3 si Aprepitant à J1
Risque émétisant faible	- Au choix : Metoclopramide ou Setron ou Corticoïde***	

**J1 Methylprednisolone 60 mg ; J2 à J4 Methylprednisolone 40 mg ou prednisone/prednisolone 50 mg*
***NEPA : Netupitant 300-Palonosetron 0.5, en prise unique à J1*
**** Methylprednisolone 20 à 40 mg ou prednisone/prednisolone 25 à 50 mg*

Tableau 2 : Grades de toxicité de la diarrhée chimio-induite

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Nombre de selles supplémentaires/ normale	< 4/J	5 à 6/J	> 7/J ou incontinence	Collapsus hémodynamique

Tableau 3 : Évaluation de la gravité de la diarrhée

- Atcd récent d'hospitalisation, d'antibiothérapie
- Nombre de selles/J
- Signes cliniques associés : déshydratation, douleurs abdominales, nausées, vomissements, fièvre...
- Signes biologiques associés : troubles ioniques, insuffisance rénale fonctionnelle, syndrome inflammatoire, neutropénie

Diarrhée grave : Diarrhée grade 3/ 4 ou Diarrhée grade 1/ 2 avec au moins 1 signe clinique ou biologique associé

ment secondaire à une toxicité de la CT, mais les formes s'intégrant dans un tableau de colite post-chimiothérapie ne doivent pas être méconnues. La prise en charge initiale vise donc à évaluer la gravité du tableau clinique et à rechercher des éléments évocateurs d'une colite post-chimiothérapie (tableaux 2 et 3).

La diarrhée de grade 1/ 2 sans signe de gravité relève d'une prise en charge ambulatoire :

- Hydratation abondante, fractionnement des repas en privilégiant les féculents et en limitant les apports en fibres et en lactose
- Lopéramide : 2 gélules à la première selle liquide puis 1 gélule à chaque selle liquide ; maximum 8/J. Arrêt en l'absence de selles liquides depuis plus de 12 heures
- Diosmectite : 1 à 2 sachets, trois fois par jour
- Si diarrhée non contrôlée : racecadotril : 1 gélule trois fois par jour
- Réévaluation quotidienne : en l'absence d'amélioration en 48 à 72 h, hospitalisation et octreotide (hors AMM) SC 150 à 200 µg x 2 à 3/J ou IVSE 25 à 50 µg/h après coproculture avec recherche de *C. difficile*

La diarrhée grave nécessite une prise en charge en hospitalisation pour réhydratation, réalisation d'un bilan comprenant une coproculture avec recherche de *C. Difficile*, des hémocultures en cas de fièvre, et une imagerie s'il existe des douleurs abdominales et/ou des rectorragies associées. En l'absence d'argument en faveur d'une colite post-chimiothérapie : réhydratation IV et prise en charge identique à la diarrhée grade 1/ 2. Cependant, en fonction du terrain et de la gravité du tableau clinique, d'emblée ou en l'absence d'amélioration rapide, discuter une antibiothérapie empirique par ciprofloxacine – metronidazole et un traitement par octreotide SC 150 à 200 µg x 2 à 3/J ou IVSE 25 à 50 µg/h.

Les colites post-chimiothérapie (11) peuvent être en rapport avec une colite à *C. Difficile*, une colite neutropénique, ou une colite « médicamenteuse », notamment chez les patients traités par biothérapies ou inhibiteurs de tyrosine kinase.

- La colite à *C. Difficile* : La CT en elle-même est un facteur de risque de l'infection à *C. Difficile*, avec un spectre d'expression clinique allant de la simple diarrhée post-chimiothérapie résistante au traitement symptomatique à la colite grave (colite fulminante, mégacôlon toxique) menaçant le pronostic vital (12). Le traitement de référence est la vancomycine par voie orale, 125 mg x 4/J, éventuellement associée au metronidazole IV, 500 mg x 4/J dans les formes graves, avec mise en place de mesures d'isolement du patient.

- La colite neutropénique (typhlite) : elle complique le plus souvent les CT aplasiantes des hémopathies malignes mais s'observe également au cours des CT des tumeurs solides, notamment à base de taxanes. Le diagnostic repose sur la survenue, dans un contexte de neutropénie fébrile, d'un tableau douloureux abdominal avec en imagerie un aspect d'épaississement des parois coliques, touchant le plus souvent le côlon droit, associé à une distension de la lumière colique et éventuellement du grêle d'amont, la présence d'une pneumatose pariétale étant un signe de gravité. Le pronostic reste sévère, avec une mortalité de 22 % dans une série récente (13). Ces patients doivent être pris en charge en milieu de soins intensifs.

- La colite « médicamenteuse » : on peut regrouper dans cette catégorie des tableaux de colite de mécanismes très variés, survenant en outre dans un contexte de traitement par biothérapie ou inhibiteurs de tyrosine kinase. Plusieurs cas de colite ulcérée d'allure ischémique ont été rapportés avec des drogues anti-angiogéniques, notamment le bevacizumab, cette classe médicamenteuse étant par ailleurs associée à un risque de perforation digestive. De même, des cas de colite lymphocytaire ont été rapportés chez des patients traités par FOLFIRI-aflibercept (14), avec l'association mesalazine et budesonide, qui a permis la poursuite de la chimiothérapie. Ces éléments soulignent l'importance de savoir évoquer une étiologie médicamenteuse spécifique devant des tableaux de diarrhée réfractaire chez des patients traités par chimiothérapie.

Neutropénie fébrile (15,16)

La neutropénie fébrile est définie par une fièvre > 38,5°C pendant plus d'1 heure, ou 1 fièvre > 38°C pendant plus d'1 heure associée à au moins un pic fébrile > 38,5°C, avec un taux de polynucléaires neutrophiles < 500/mm^3 (neutropénie grade 4) ou < 1 000/mm^3 avec une chute prévisible < 500/mm^3 dans les 48 h (tableau 4). Une hypothermie dans un contexte de neutropénie est également à prendre en compte. C'est une complication fréquente (1 % des patients traités par CT) et grave (10 % de mortalité).

Après une évaluation soigneuse (tableau 5), une antibiothérapie doit être débutée en urgence, dans l'heure qui suit l'admission du patient.

Tableau 4 : Grade des neutropénies (PNN/mm³)

1	2	3	4
VSN* – 1500/mm³	1500 – 1000/mm³	1000 – 500/mm³	< 500/mm³

VSN : valeur seuil normale*

Tableau 5 : Évaluation d'un patient présentant une neutropénie fébrile

Bilan clinique :
- recherche des critères de gravité * : (hypotension, hypothermie, oligoanurie, choc, baisse de la saturation en O2...)
- recherche de signes cliniques infectieux
- examen clinique complet (pouls, tension artérielle, Indice de Karnofsky...)

Radio pulmonaire : en cas de signes d'orientation

Bilan biologique :
- NFP
- ionogramme sanguin, créatinine sérique
- Recherche d'anticorps irréguliers si Hb <8g/dl
- CRP

Bilan microbiologique :
- 2 hémocultures : 1 en voie veineuse centrale (VVC) et 1 en voie veineuse périphérique (VVP) au même moment ; à défaut x 2 en VVC ou x 2 en VVP en 30 minutes
- Prélèvement d'un foyer si point d'appel infectieux : ECBU, orifice de cathéter, coproculture avec recherche de *C. Difficile*

Tableau 6 : Score prédictif MASCC du risque de complications sévères lors de la neutropénie fébrile

	Points
Sévérité du tableau clinique initial : symptômes absents ou légers	**5**
Sévérité du tableau clinique initial : symptômes modérés	**3**
Absence d'hypotension	**5**
Absence de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	**4**
Tumeur solide ou hémopathie maligne en l'absence d'infection fungique préalable	**4**
Absence de déshydratation	**3**
Patient ambulatoire	**3**
Age < 60 ans	**2**
Score ≥ 21 : risque faible (<10 %) de complications sévères ; **Score < 21 :** risque élevé de complications sévères	

Tableau 7 : Prise en charge ambulatoire ou hospitalière de la neutropénie fébrile chez le patient à bas risque

Per os : ciprofloxacine 500 mg x 2/J ou ofloxacine 200 mg x 2/J et amoxicilline/acide clavulanique 1 gr x 3/24h

IV : si voie per os impossible : ceftriaxone 1 gr /J en IV lente (ou SC si IV impossible)

Si allergie aux ß lactamines : lévofloxacine 500mg x 1 /J

Suivi : surveillance clinique à domicile, en évitant la prise de paracétamol, NFS x 1/24h

Critères d'hospitalisation : aggravation clinique, T° persistante au-delà de 48h, hémocultures positives, foyer infectieux localisé.

Critères d'arrêt de l'antibiothérapie : apyrexie > 48h, PNN > 500, hémocultures négatives

À noter que les GCSF ne sont pas recommandés en première intention (ce qui est également le cas pour la neutropénie isolée), mais ils peuvent être discutés en cas de sepsis sévère ou d'un risque de neutropénie prolongée (> 10 jours). Le score MASCC (tableau 6) est une aide pour guider le choix de l'antibiothérapie et la possibilité d'un traitement en ambulatoire :

- Patient à bas risque (score MASCC ≥ 21), entouré à domicile, joignable et résidant à proximité d'une structure de soins : prise en charge ambulatoire (tableau 7) ;
- Patient à bas risque ne pouvant être pris en charge en ambulatoire (tableau 7) : hospitalisation ;

- Patient à haut risque (score MASCC < 21) : hospitalisation. Antibiothérapie IV couvrant Pseudomonas aeruginosa, en monothérapie en l'absence de point d'appel infectieux particulier et conforme au protocole de la structure hospitalière : cefepime 2 gr IV x 3 /J, à adapter sur la clairance de la créatinine ou piperacilline/tazobactam 4 gr/500 mg x 3 /J, à adapter sur la clairance de la créatinine. Le critère d'arrêt de l'antibiothérapie est le même que pour les patients à bas risque mais un avis de l'infectiologue référent est souhaitable.

Une prophylaxie primaire est recommandée pour les CT avec un risque > 20 % de neutropénie ou entre 10 et 20 % chez les sujets à risque de neutropénie (âge > 65 ans, sexe féminin, comorbidités associées : maladie avancée, dénutrition, insuffisance rénale ou hépatique, maladie cardiovasculaire, diabète, anémie) avec Lenograstim 34 MUI en injection sous-cutanée (SC) ou Filgrastim SC (poids < 60 kg : 30 MUI ; poids > 90 kg : 48 MUI ; 60 <poids <90 : pas de consensus), à débuter dans les 24 à 48 h de la fin de la CT, pendant 7 à 10 jours. Pour les protocoles de CT avec une périodicité de 2 à 4 semaines, une forme retard (Pegfilgrastim) peut être utilisée, sous la forme d'une injection SC unique de 6 mg dans les 24 à 36 heures de la fin de la CT. En cancérologie digestive, dans les études de phase 3, les protocoles les plus agressifs (FOLFIRINOX + thérapie ciblée, FLOT) ou les drogues les plus hémato-toxiques (Trifluridine/tipiracile) entraînent moins de 10 % de neutropénie fébrile (moins de 5 % en moyenne), avec des taux de neutropénie grade 3/ 4 compris entre 30 et 50 %. Il n'y a donc pas d'indication théorique de prophylaxie primaire.

Une prophylaxie secondaire est recommandée au décours d'un épisode de neutropénie fébrile ou de neutropénie après un cycle de CT pour permettre un maintien de la DI de la CT, l'alternative étant une diminution de la DI de la CT.

S'appuyer n'est pas se plier à tout prix : s'appuyer sur les recommandations des sociétés savantes est certes un gage de qualité, mais il ne faut cependant pas être prisonnier des algorithmes et perdre de vue le fait que la prise en charge d'un patient doit rester personnalisée, avec pour objectif premier l'optimisation de la tolérance des traitements. Ainsi, le NEPA peut être utilisé dans le traitement du cholangiocarcinome avec l'association gemcitabine-cisplatine (GemCis) (toxicité grade 3/ 4 : nausées 4 %, vomissements 5.1 %) (17), alors qu'à l'inverse on ne peut l'utiliser avec l'association capecitabine-oxaliplatine (XELOX) (18) en traitement adjuvant du cancer colique (pas de remboursement). Pourtant, le XELOX a un profil de toxicité identique en phase III au GemCis (N/V respectivement 66 et 43 % tous grades ; respectivement 5 et 6 % grade 3/ 4) et en pratique clinique, ce protocole pose plus souvent des problèmes de tolérance digestive que le GemCis, avec parfois des N/V majeurs, compromettant la faisabilité du traitement, notamment chez les patients à risque. Il en va de même pour la prophylaxie primaire de la neutropénie par GCSF (*cf. supra* : neutropénie fébrile) en cancérologie digestive.

Conclusion

Tout hépato-gastro-entérologue doit être à même de prendre en charge les complications digestives et hématologiques les plus fréquentes des CT dans un contexte d'urgence, sachant que la qualité de leur prévention et de leur traitement a un impact pronostique. Le médecin en charge du patient doit s'appuyer sur les recommandations des sociétés savantes mais doit avoir également le souci de prendre en compte les caractéristiques médicales et humaines propres à chaque patient.

Bibliographie

1. Les cancers en France. L'essentiel des faits et chiffres/Edition 2019/INCA
2. Lalami Y, Klastersky J. Impact of chemotherapy-induced neutropenia (CIN) and febrile neutropenia (FN) on cancer treatment outcomes: An overview about well-established and recently emerging clinical dat. Critical Reviews in Oncology / Hematology 2017;120:163-79
3. Conroy T, *et al*. LBA57. Annals of Oncology Vol. 32 S1334
4. CRITERES DE TOXICITE. NCI-CTC Version 4.0. Traduction française. www.ffcd.fr/DOC/PROFESSIONNEL/TOXICITES/NCICTC_4.pdf
5. Jovenin N, *et al*. Nausées-vomissements induits par les traitements anti-cancéreux (NVITAC) : quelle prise en charge en 2018 ? Mise à jour du référentiel AFSOS. Bull Cancer 2019;106:497-509
6. Walsh D, *et al*. 2016 Updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Management of nausea and vomiting in advanced cancer. Support Care Cancer. 2017;25:333-40.
7. Navari RM, *et al*. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. N Engl J Med 2016;375:134-42.
8. Navari RM, *et al*. Olanzapine for the Treatment of Advanced Cancer–Related Chronic Nausea and/or Vomiting. A Randomized Pilot Trial. JAMA Oncol 2020;6:1-5.
9. Dischl-Antonioni I, *et al*. Diarrhées provoquées par les traitements systémiques anticancéreux. Rev Med Suisse 2016;12:1462-7
10. Bossi P, *et al*. ESMO Guidelines Committee. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018 ; 29 Suppl 4:iv126-iv142
11. Brieau B, *et al*. Colite post-chimiothérapie ou thérapie ciblée : quels diagnostics évoquer?. Hepato-gastro et Oncologie digestive 2015;22:500-5
12. Toi Y, *et al*. Prospective Multicenter Study of Chemotherapy-Induced Clostridium (Clostridioides) difficile Infection in Patients With Lung Cancer: North Japan Lung Cancer Study Group Trial 1204. Frontiers in Oncology 2021;11:685320
13. Lebon D, *et al*. Gastrointestinal emergencies in critically ill cancer patients. Journal of Critical Care 2017;40:69-75
14. Ghiringhelli F, *et al*. Fluorouracil, leucovorin and irinotecan associated with aflibercept can induce microscopic colitis in metastatic colorectal cancer patients. Invest New Drugs 2015;33:1263-6
15. Badertscher L, *et al*. Prise en charge de la neutropénie fébrile. Rev Med Suisse 2016;12:1321-5
16. Taplitz RA, *et al*. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018;36:1443-53.
17. Valle J, *et al*. Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. N Engl J Med 2010; 362:1273-81.
18. Schmoll HJ, *et al*. Phase III Trial of Capecitabine Plus Oxaliplatin As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: A Planned Safety Analysis in 1,864 Patients. J Clin Oncol 2007;25:102-109.

5

Les cinq points forts

- Les complications des chimiothérapies ont un impact pronostique et leur prise en charge est un enjeu majeur.
- Les nausées-vomissements et la diarrhée font partie des toxicités les plus fréquentes des chimiothérapies.
- La prévention des nausées-vomissements chimio-induits est conditionnée par le potentiel émétisant des chimiothérapies et repose sur l'utilisation de corticoïdes, d'antagonistes des récepteurs 5HT3 (setrons), de la neurokinine 1 et d'antagoniste de la dopamine.
- Le traitement de première ligne de la diarrhée chimio-induite repose sur le lopéramide. En cas de forme réfractaire ou grave, une hospitalisation est nécessaire pour éliminer une cause associée, (notamment une infection à *C. Difficile*), assurer une hydratation et adapter le traitement.
- La prise en charge de la neutropénie fébrile est une urgence dont le traitement repose sur une antibiothérapie adaptée à la gravité du tableau clinique, à débuter dans les plus brefs délais.

Gestion péri-opératoire en endoscopie digestive

Christian BOUSTIÈRE

Hôpital Saint-Joseph - 26 Boulevard de Louvain - 13285 MARSEILLE Cedex 8
boustiere@orange.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les indications d'un bilan biologique péri-opératoire
- Connaître la gestion péri-opératoire de l'alimentation
- Connaître les situations justifiant de moduler la nature et les délais de préparation colique
- Connaître la gestion péri-opératoire des pace maker et dispositifs implantables

LIEN D'INTÉRÊTS

Aucun lien d'intérêt

MOTS-CLÉS

Endoscopie digestive, jeûne, examens pré-opératoires, médicaments à risque

ABRÉVIATIONS

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion,
ARA : antagoniste du système rénine-angiotensine

Introduction

Une endoscopie digestive est un acte invasif le plus souvent réalisé sous anesthésie générale qui nécessite un certain nombre de conditions pour garantir la sécurité des patients. Les procédures thérapeutiques, de plus en plus fréquentes, ajoutent un risque potentiel de complications qui doivent être anticipées en particulier chez des patients ayant des comorbidités connues. La gestion péri-opératoire est donc essentielle en particulier avant l'examen avec des mesures préventives qui seront coordonnées par le prescripteur de l'acte, le gastro-entérologue qui le réalise et l'anesthésiste lors de sa consultation pré-opératoire. Parmi celles-ci, il faut souligner l'importance de l'interrogatoire du patient afin de connaître des facteurs de risques cardio-vasculaires ou autres, les médicaments qu'il faudrait interrompre, les examens biologiques à prescrire, les modalités du jeûne pré-opératoire et de la préparation intestinale en cas de coloscopie.

La gestion péri-opératoire de l'alimentation

Les règles du jeûne pré-opératoire en cas d'anesthésie générale sont bien codifiées par la SFAR. Le but est d'éviter tout risque d'inhalation à l'induction ou lors de l'intervention mais aussi d'assurer la vacuité de la cavité gastrique lors d'un examen du tractus digestif supérieur. La prise de liquide clair est autorisée **jusqu'à 2 heures** avant l'examen mais aucun autre aliment ne doit être absorbé **dans les 6 heures** qui précèdent. Il faudra tenir compte de certaines situations qui risquent de ralentir la vidange gastrique tels que le diabète sous insuline, certaines chirurgies œso-gastriques, une gastroparésie connue ou un méga-œsophage. Dans ce cas, il faudra appliquer un jeûne alimentaire plus prolongé en privilégiant les liquides seuls et utiliser éventuellement des prokinétiques en pré-opératoire. Il faut rappeler aussi que cette règle de 6 heures s'applique aussi pour l'interdiction de fumer.

Les modalités de la préparation intestinale pour une coloscopie

Obtenir la vacuité colique, donc une préparation colique optimale est un des principaux critères de qualité de la coloscopie. Cette préparation repose sur 2 piliers : une limitation de l'alimentation avec un régime sans résidus au moins la veille et la prise d'une solution laxative en utilisant soit des PEG soit des pico-sulfates. La prise hydrique est dans tous les cas importante avec 2 ou 3 litres d'eau mélangée ou associée à ces produits. Le choix du produit est plus une question d'habitude de prescription car leur efficacité est comparable avec très peu d'effets secondaires. Cependant le choix de la préparation sera également adapté en fonction des antécédents (maladie inflammatoire intestinale en poussée, insuffisance rénale ou cardiaque grave) ou de la prise de médicaments pouvant favoriser les troubles hydroélectrolytiques ou l'insuffisance rénale.

Des précautions doivent être prises avec certains médicaments dont l'effet peut être diminué par l'effet laxatif puissant, tels que les anti-épileptiques, les neuroleptiques ou le lithium, les contraceptifs oraux. Il a été montré que la prise en 2 fois (la veille au soir et le matin) augmentait significativement la réussite de la préparation mais le délai minimum de 2 heures entre la dernière prise orale et l'anesthésie dot être respecté. Il faut donc bien informer le patient lors de la consultation préalable des modalités de la préparation et adapter celle-ci en fonction de l'heure prévue de la coloscopie en particulier pour la prise du matin. Si l'on craint un ralentissement de la vidange gastrique, il sera préférable de faire la préparation en totalité la veille de l'examen.

Gestion des traitements habituels (hors anti-thrombotiques oraux)

De plus en plus de patients présentent des affections chroniques nécessitant la prise quotidienne de médicaments très actifs comme ceux prescrits pour une maladie cardio-vasculaire ou un diabète. Le jeûne, la préparation colique ou l'anesthésie nécessite la prise en compte de ces traitements afin d'éviter un incident per-opératoire. C'est lors de la consultation de pré-anesthésie que l'adaptation de ces médicaments sera fixée mais il est utile que le gastro-entérologue ait connaissance des ces modifications.

En cas de diabète traité par hypoglycémiants oraux, il faut supprimer la prise du matin de l'examen. Si le diabète est insulino-dépendant, on devra diminuer la dose de la veille au soir et supprimer, le cas échéant, l'injection d'insuline rapide le matin. Un contrôle de la glycémie est recommandé avant l'examen en particulier si le diabète est connu pour être mal équilibré avec la survenue d'épisodes d'hypoglycémie.

En cas d'hypertension, la gestion du traitement dépend du type d'anti-hypertenseurs utilisé et de l'état cardio-vasculaire du patient. Les associations de médicaments sont fréquentes pouvant aller jusqu'à une tri-thérapie en cas de HTA sévère. Une évaluation cardiovasculaire doit être faite avant l'intervention chez ces patients en cas d'insuffisance cardiaque même modérée ou de modification récente du traitement.

Les traitements bêtabloquants et les inhibiteurs calciques doivent être poursuivis en péri-opératoire. En revanche, les recommandations sont **d'arrêter les IEC et les ARA2** (sartans) avant l'anesthésie sauf en cas d'insuffisance cardiaque.

Les **diurétiques sont arrêtés** le jour de l'intervention et leurs conséquences sur l'équilibre ionique doivent être vérifiées.

Dans tous les cas, le monitoring de la tension artérielle sera assuré durant toute la durée de l'intervention et poursuivi au réveil.

Parmi les autres médicaments, on retiendra que la prise du matin des anti-arythmiques sera suspendue, et au contraire les anti-épileptiques seront maintenus.

Le bilan biologique pré-opératoire

Dans la grande majorité des cas, **aucun bilan sanguin ne doit être pratiqué** à titre systématique. Il doit être indiqué en fonction des co-morbidités, des antécédents ou des traitements en cours. L'interrogatoire est donc une étape essentielle pour décider d'un bilan biologique le plus souvent lors de la consultation de pré-anesthésie.

Ainsi un bilan d'hémostase est recommandé en cas de saignements spontanés, notamment des épistaxis, l'apparition d'hématomes lors de chocs minimes, des hémorragies lors de soins dentaires ou *a fortiori* une complication hémorragique lors d'une chirurgie antérieure. Ce bilan comprendra au minimum un taux de prothrombine, une numération plaquettaire et un TCA mais une recherche plus avancée d'anomalies acquises ou génétiques peut s'avérer nécessaire. On retiendra que 1 % de la population générale souffre d'un trouble congénital de l'hémostase dont la majeure partie est représentée par la maladie de Willebrand, l'hémophilie et les thrombopathies constitutionnelles. Idéalement, ces anomalies sont détectées en préopératoire lors de la consultation d'anesthésie permettant la mise en place d'un traitement substitutif adapté tenant compte de l'importance du déficit et du risque hémorragique de l'intervention. Ainsi aucune prévention ne sera nécessaire pour un geste endoscopique seulement diagnostique au même titre que lors de la prise d'un anticoagulant oral. Les troubles ioniques doivent être recherchés chez un patient sous diurétiques, insuffisant rénal ou atteint de vomissements en dosant le ionogramme sanguin et la clairance de la créatinine. L'évaluation de la fonction rénale est également essentielle en cas de prise d'un AOD car son effet sera prolongé si la clairance est inférieure à 30 ml/mn. Enfin la glycémie sera vérifiée en cas de diabète afin d'apporter les corrections nécessaires avant la procédure endoscopique.

En dehors des bilans adaptés au patient (antécédents et traitement en cours), certaines procédures endoscopiques thérapeutiques (exemples : ampullectomie, dissection sous muqueuse) vont nécessiter un bilan biologique préopératoire (hémostase, ionogramme ou fonction rénale) à adapter au cas par cas.

Dispositifs cardiaques implantables et électrocoagulation

Les dispositifs implantables cardiaques sont les pace-makers (PM) et les défibrillateurs.

Les PM ont soit un fonctionnement sentinelle se déclenchant lors d'une arythmie, soit continu imposant un rythme de base. Les défibrillateurs n'interviennent que pour déclencher un choc électrique lors d'une arythmie ventriculaire sévère. Certains dispositifs peuvent associer ces 2 fonctions. Dans la très grande majorité des cas, ils ne doivent pas être déconnectés en per-opératoire lors d'une endoscopie car le risque d'interférences avec le courant diathermique est faible si l'on respecte un certain nombre de précautions. En revanche un aimant de cardiologue doit toujours être disponible en salle.

Évaluation préopératoire par l'anesthésiste et le cardiologue

La nature du trouble rythmique et de la cardiopathie associée doit être bien

connue de même que les caractéristiques du pacemaker (carnet du pacemaker) et la dépendance du patient au pacemaker. Tous symptômes fonctionnels et/ ou anomalies sur l'ECG seront analysés.

Précautions en per-opératoire

Le but est de diminuer le risque d'interférences avec le bistouri électrique et ses conséquences (dysfonctionnement, fibrillation ventriculaire). La pose d'un aimant de cardiologue en salle est réservée en cas de dysfonctionnement avéré avec arythmie ventriculaire ou pause cardiaque.

Les actions de l'anesthésiste

- Pouvoir faire face sans délai à une arythmie ventriculaire ou à un dysfonctionnement du pacemaker ou du défibrillateur ;
- Pose d'électrodes de défibrillation externe auto-adhésives sur le thorax (cas du défibrillateur) ;
- Monitorage continu du rythme ECG et de la courbe du saturomètre.

Les actions du gastro-entérologue

- Utilisation d'un courant de coagulation le plus faible possible, en application brève et intermittente ;
- Privilégier le mode bipolaire *versus* monopolaire ;
- Non-interposition du boîtier entre la plaque de terre et le site de coagulation.

En 2018, une fiche pratique a été publiée par l'HAS stipulant que la reprogrammation ou la déprogrammation du stimulateur peut être nécessaire « en cas d'interférence électromagnétique prévisible chez des patients dépendant du stimulateur ». En période post opératoire, il est conseillé une vérification du boîtier selon les consignes du cardiologue référent consulté en préopératoire et une reprogrammation éventuelle si le programme a été modifié en préopératoire.

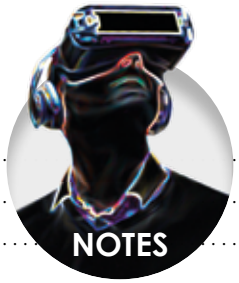
Conclusion

L'identification des facteurs de risque individuels en consultation d'hépato-gastroentérologie puis d'anesthésie permet de sélectionner au mieux les examens pré-opératoires nécessaires et suffisants. Cela permet ainsi la réalisation des actes d'endoscopie dans des conditions de sécurité optimale.

5.

Les cinq points forts

- Les consultations effectuées avant l'examen par le gastro-entérologue et l'anesthésiste sont le préalable indispensable à la gestion péri-opératoire en endoscopie.
- Les règles de jeûne ont été assouplies permettant l'absorption de liquides clairs jusqu'à 2 heures avant une anesthésie et facilitant donc la préparation colique fractionnée (la veille et le matin de l'examen).
- Les traitements anti-hypertenseur et anti-diabétique devront être adaptés au jeûne et à l'heure de passage au bloc d'endoscopie
- Le bilan biologique pré opératoire n'est pas systématique. Il est adapté aux risques propres du patient et à la procédure endoscopique envisagée.
- Les dispositifs implantables (cardiaques, neurologiques...) nécessitent certaines précautions lors de l'utilisation d'un bistouri électrique, à préciser en pré opératoire avec l'anesthésiste et/ ou le spécialiste concerné.


NOTES

CANCÉROLOGIE

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS

(Réponses consultables sur le site de la FMC-HGE)

➔ Prise en charge de la carcinose péritonéale d'origine colique

Diane GOÉRÉ (Paris)

Question 1

1 seule réponse exacte

En cas de chirurgie de cyto réduction envisagée, le bilan d'extension des métastases péritonéales d'origine colorectale inclut

- ❍ A. Une IRM abdomino-pelvienne
- ❍ B. Une TDM TAP avec injection de produit de contraste
- ❍ C. Un Tep-Scan
- ❍ D. Une cœlioscopie exploratrice
- ❍ E. Tous ces examens

Question 2

1 seule réponse exacte

Le traitement chirurgical des métastases péritonéales d'origine colorectale

- ❍ A. Est à proposer en cas de symptômes
- ❍ B. Repose sur la chirurgie de cytoréduction complète
- ❍ C. Est toujours associé à une CHIP
- ❍ D. Permet d'obtenir une survie à 5 ans de 20 %
- ❍ E. Est à proposer uniquement en cas d'échappement à la chimiothérapie systémique

Question 3

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes laquelle n'est pas une contre-indication à une CSSR ?

- ❍ A. Age physiologique de plus de 80 ans
- ❍ B. Stade OMS 3
- ❍ C. Metastases pulmonaires multiples
- ❍ D. Insuffisance rénale sévère
- ❍ E. Index de Sugerbaker inférieur à 20

➔ Traitement systémique du carcinome hépatocellulaire

Thomas DECAENS (Grenoble)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quel est l'âge moyen au diagnostic du CHC en France :

- ❍ A. 30 ans
- ❍ B. 45 ans
- ❍ C. 55 ans
- ❍ D. 70 ans
- ❍ E. 85 ans

Question 2

1 seule réponse exacte

En dehors de toute contre-indication, le traitement de première ligne du CHC avancé chez un malade en bon état général avec hépatopathie compensée repose sur :

- ❍ A. Sorafenib
- ❍ B. Regorafenib
- ❍ C. Atezolizumab + bevacizumab
- ❍ D. Bevacizumab
- ❍ E. Cabozantinib

Question 3

1 seule réponse exacte

L'évaluation de l'efficacité thérapeutique du traitement systémique du CHC se fait par :

- ❍ A. Dosage sérique de PIVKA-II
- ❍ B. Dosage sérique d'AFP
- ❍ C. Dosage sérique d'AFP-L3
- ❍ D. TEP TDM au 18FDG
- ❍ E. Imagerie en coupe selon mRECIST

➔ Immunothérapie dans les cancers du tube digestif avec instabilité des microsatellites (MSI+)

Thierry ANDRÉ (Paris)

Question 1

1 seule réponse exacte

Concernant le cancer colo-rectal MSI/dMMR :

- ❍ A. L'incidence est de 25 à 30 % en situation non métastatique
- ❍ B. L'incidence est de 10 % en situation métastatique
- ❍ C. Les tumeurs MSI/dMMR sont plus fréquentes en cas de localisation colique gauche
- ❍ D. Une mutation de *BRAF* ^{V600} est associée dans environ 50 % des cas
- ❍ E. Possède une forte charge mutationnelle

Question 2

1 seule réponse exacte

Concernant la recherche d'une déficience du système Mismach Repair (dMMR) par technique immuno-histochimique :

- ❍ A. Il faut rechercher la perte de 6 protéines du système MMR
- ❍ B. Dans la majorité des cas, il y a une perte d'expression d'une seule protéine
- ❍ C. Dans la majorité des cas, il y a une perte d'expression de deux protéines
- ❍ D. La concordance avec le test PCR pentaplex est de 80 %
- ❍ E. En cas de récidive métastatique, il est indispensable de faire le test sur biopsie d'une métastase

Question 3

1 seule réponse exacte

Concernant le pembrolizumab dans le traitement des patients avec cancer colorectal métastatique :

- ❍ A. Il a obtenu son autorisation de mise sur le marché en Europe uniquement en première ligne
- ❍ B. le taux de toxicité de grade 3-4 du bras pembrolizumab est de 60 %
- ❍ C. La survie globale du bras pembrolizumab est améliorée de façon statistiquement significative
- ❍ D. La durée du traitement en cas de réponse ou de stabilité doit être de 2 ans

➔ Consultation d'oncogénétique digestive : quand y penser ? Quelle utilité en pratique ?

Chrystelle COLAS (Paris)

Question 1

1 seule réponse fausse

Laquelle de ces situations ne correspond pas à une indication de consultation d'oncogénétique ?

- ❍ A. Patient avec un cancer du côlon à 50 ans, MSS, sans polype associé et sans antécédent familial
- ❍ B. Patient avec un cancer du côlon à 55 ans, MSI avec une perte de MSH2 en immunohistochimie sans antécédent familial
- ❍ C. Patient ayant développé 12 adénomes coliques avant 50 ans
- ❍ D. Patiente avec un cancer colique à 65 ans ayant un antécédent personnel de cancer de l'endomètre à 50 ans
- ❍ E. Patient ayant un cancer de l'estomac de type diffus à 42 ans.

Question 2

1 seule réponse exacte

Quelle est la proposition exacte concernant la législation relative aux tests génétiques ?

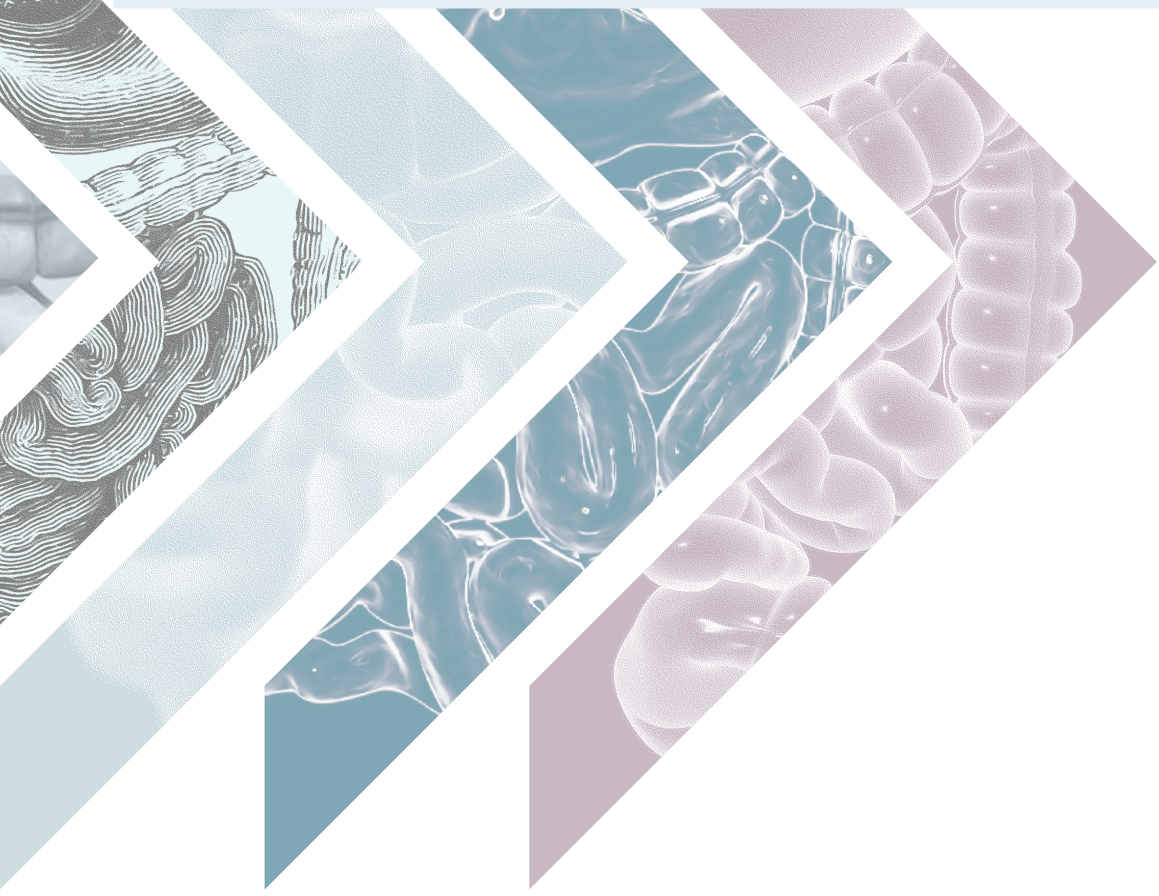
- ❍ A. Un médecin non généticien peut prescrire n'importe quel type d'analyse génétique
- ❍ B. Une analyse génétique ne peut pas être faite chez une personne décédée
- ❍ C. Le recueil d'un consentement éclairé signé est indispensable avant la réalisation d'une analyse génétique constitutionnelle
- ❍ D. Le résultat d'une analyse génétique constitutionnelle peut être rendu par courrier
- ❍ E. Il est interdit de faire une analyse génétique chez un mineur

Question 3

1 seule réponse exacte

Laquelle de ces propositions concernant le syndrome de Lynch est vraie ?

- ❍ A. Tous les cancers coliques MSI surviennent dans un contexte de syndrome de Lynch
- ❍ B. L'immunothérapie est un traitement potentiellement efficace pour les cancers avancés survenant dans le cadre d'un syndrome de Lynch
- ❍ C. Une tumeur MSI méthylée sur le promoteur de *MLH1* est toujours sporadique
- ❍ D. Le cancer du sein fait partie du spectre tumoral du syndrome de Lynch
- ❍ E. Le diagnostic préimplantatoire est généralement accepté dans le syndrome de Lynch



➔ Conservation du rectum après traitement néoadjuvant du cancer rectal

Quentin DENOST (Bordeaux)

Question 1

1 seule réponse exacte

La préservation d'organe après traitement néo-adjuvant est validée pour :

- ❍ A. Tous les patients avec cancers du bas et moyen rectum
- ❍ B. Les patients avec adénocarcinome < 8 cm de la marge anale, cT2 ou cT3<4cm, N0-1, en cas de réponse histologique complète ou subcomplète après exérèse locale
- ❍ C. Les cancers cT4 du bas rectum en réponse complète
- ❍ D. Après chimiothérapie seule
- ❍ E. Uniquement après traitement néo-adjuvant incluant soit une chimiothérapie d'induction, soit une chimiothérapie de consolidation

Question 2

1 seule réponse exacte

L'évaluation de la réponse tumorale comprend :

- ❍ A. Une biopsie endoscopique systématique de la cicatrice
- ❍ B. Une IRM rectale seule en séquence T2
- ❍ C. Une exérèse locale de la cicatrice de type dissection sous-muqueuse
- ❍ D. Une évaluation clinique (toucher rectal et endoscopie) et radiologique (IRM rectale)
- ❍ E. Un TEP-scanner

Question 3

1 seule réponse exacte

Une réponse complète est définie par :

- ❍ A. L'absence de tumeur palpable au TR, une cicatrice blanchâtre (avec possible télangiectasies) à l'endoscopie et une cicatrice fibreuse classée TRG1 à l'IRM
- ❍ B. Un ulcère au TR et une cicatrice classée TRG2 à l'IRM
- ❍ C. Une cicatrice nodulaire souple au TR et à l'endoscopie
- ❍ D. L'absence d'hypermétabolisme au TEP-scanner
- ❍ E. Une restitution ad integrum de la muqueuse au TR

Prise en charge de la carcinose péritonéale d'origine colique

Diane GOÉRÉ

Servie de Chirurgie Digestive, Oncologique et Endocrinienne - Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude Vellefaux - Université de Paris - 75010 PARIS

diane.goere@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir diagnostiquer la carcinose péritonéale d'origine colique
- Connaître la place de la chirurgie de la lésion primitive colique en cas de carcinose synchrone
- Connaître les indications et résultats de la chirurgie de la carcinose péritonéale d'origine colique
- Connaître la place des chimiothérapies intra-péritonéales
- Connaître les traitements symptomatiques, leurs indications et leurs résultats

LIEN D'INTÉRÊTS

Aucun

MOTS-CLÉS

Métastase péritonéale, cancer colorectal, cytoréduction complète

Introduction

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus fréquent dans le monde (1), avec une maladie métastatique synchrone chez 20 % des patients (2) localisée uniquement dans le péritoine chez 4 % (3). De plus, après résection de la tumeur primitive, une récidive survient chez 15-20 % des patients (4-7) ; le péritoine étant le troisième site de récidive le plus fréquent après le foie et les poumons (4), avec un taux de métastases péritonéales variant de 8 à 20 % (6). Les métastases colorectales péritonéales (MPCCR) sont le plus souvent diagnostiquées à un stade avancé, compte tenu de l'absence de signes cliniques et radiologiques spécifiques, et sont donc associées à un mauvais pronostic, avec une survie globale médiane de 16 mois pour les patients recevant uniquement une chimiothérapie systémique (8). Le pronostic des patients atteints de MPCCR a été amélioré par le développement d'une nouvelle approche thérapeutique consistant en une chirurgie complète de cytoréduction (CCRS) des nodules tumoraux péritonéaux suivie d'une chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP). Depuis, la survie des patients a été significativement améliorée, atteignant 40 % à 5 ans (9), du fait d'une meilleure connaissance de la maladie, des facteurs pronostiques et d'une meilleure sélection des patients. Ces résultats ont conduit le *National Comprehensive Cancer Network* à enregistrer cette option thérapeutique dans sa dernière version (10) et à déclarer que « la chirurgie de cytoréduction complète associée à une chimiothérapie intrapéritonéale peut être envisagée dans des centres expérimentés pour des patients sélectionnés avec une maladie péritonéale limitée pour lesquelles une résection R0 peut être réalisée ».

Diagnostic des métastases péritonéale d'origine colorectale

Les MPCCR sont le plus souvent diagnostiquées à un stade avancé en raison du peu de symptômes au stade initial de la maladie. Les manifestations cliniques peuvent correspondre à un syndrome occlusif, des douleurs abdominales, une distension abdominale liée à la présence d'une ascite, ou à une altération de l'état général. À l'examen physique, les MPCCR peuvent être associées à des nodules pariétaux, notamment au niveau des cicatrices (de laparotomie, de stomie, d'orifices de trocart, de drains) et de l'ombilic (appelé nodule de Sœur Marie-Josèphe).

La tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne non injectée, et injectée aux temps artériel et portal est l'examen de référence et permet de détecter les MPCCR avec une sensibilité variant de 25 % à 96 % et une spécificité d'environ 85 % (11,12). Les zones à explorer en priorité, au niveau des lesquelles les nodules sont le mieux visibles, sont localisées en sous-pariétal antérieur, au niveau de l'épiploon, dans les gouttières pariéto-coliques et au niveau du cul-de-sac de Douglas. Les performances de la TDM sont nettement diminuées pour l'exploration des zones inter-anses, et la détection des lésions infra-centimétriques.

L'IRM abdominale avec séquence de diffusion pourrait permettre d'améliorer les résultats de la TDM et aurait une meilleure sensibilité notamment pour la détection des tumeurs mucineuses (13,14). Ses performances augmentent si elle est réalisée par des radiologues experts, selon un protocole d'acquisition décrit par le groupe RENARAD (15), et interprétée de manière concomitante avec la TDM (16). Mais la principale limite de l'IRM reste également la détection des lésions péritonéales infracentimétriques avec une sensibilité de 74 % mais une spécificité de 97 % (17).

La tomodensitométrie à émission de positons (TEP) au 18-FDG couplée au scanner TAP n'offre pas une meilleure sensibilité ou spécificité pour le diagnostic de MPCCR, qui sont de 87 % et de 92 %, respectivement (18). Elle peut être utile pour diagnostiquer des métastases extra-péritonéales avant traitement chirurgical des MPCCR, ou pour aider à caractériser un nodule visible sur la TDM.

La cœlioscopie exploratrice avec biopsies des lésions péritonéales permet de confirmer le diagnostic histologique de MPCCR. Les trocarts doivent être placés sur la ligne médiane afin d'éviter d'ensemencer le péritoine pariétal. Elle est indiquée pour confirmer un diagnostic histologique, ou pour évaluer la résécablité des lésions en cas de doute sur l'imagerie (19), cependant, l'étendue des lésions est généralement sous-estimée lors de la cœlioscopie (20).

Chirurgie de cytoréduction complète

Depuis les années 2000, un traitement, combiné par chirurgie de cytoréduction complète (CCRS) et CHIP chez les patients sélectionnés, a permis de prolonger la survie médiane des patients ayant des MPCCR, à plus de 40 mois (21-24), ce qui est nettement supérieur à la survie de 16 mois rapportée après traitement par chimiothérapie systémique seule (8).

La cytoréduction chirurgicale consiste en l'exérèse, ou destruction, de tous les implants tumoraux intra-abdominaux macroscopiquement visibles. La CHIP consiste en l'administration d'un bain de chimiothérapie chauffé (à 41-42°C selon les protocoles), pendant 30 à 90 minutes selon les protocoles, à l'issue de la résection complète des lésions. Ce standard thérapeutique a été récemment remis en cause suite aux résultats de l'étude randomisée PRODIGE 7 (25). En effet, les résultats de cet essai multicentrique français n'ont pas montré de différence en termes de survie globale entre les patients traités par CCRS plus CHIP à l'oxaliplatine forte dose et courte durée (460 mg/m², 30 minutes, avec 5-FU intraveineux [IV] concomitant) *versus* CCRS seule, respectivement 41,7 mois et 41,2 mois (p = 0.99). Cependant, il faut souligner la qualité de la chirurgie, puisque 90 % des patients avaient une chirurgie complète avec des résidus tumoraux <1 mm, et la survie bien supérieure à celle attendue dans le bras sans CHIP. Ceci confirme les progrès faits dans le traitement de cette pathologie et valide le bénéfice de la résection complète. Concernant l'administration de la CHIP, elle pourrait se justifier dans certaines indications, sans que l'on ait actuellement de fort niveau de preuve, telles que : MPCCR mucineuses, seconde cytoréduction, MPCCR résistantes à la chimiothérapie intraveineuse, MPCCR et très bonne réponse à la chimiothérapie systémique. L'utilisation de l'oxaliplatine a été remise en cause, et actuellement la drogue utilisée est préférentiellement la mitomycine C. Un essai randomisé de phase 3 comparant CRS + CHIP à la mitomycine C *versus* CRS seule, est actuellement en cours en Espagne. Ainsi, une réunion d'experts français s'est tenue en novembre 2018 et s'est accordée sur les points suivants concernant le traitement chirurgical des patients ayant des MPCCR (26) :

1/ un avis auprès d'une RCP de recours doit être pris,

2/ la CCRS doit être radicale, par laparotomie xypho-pubienne,

3/ une CHIP à la mitomycine C peut être proposée, par une équipe experte et si la morbidité attendue est raisonnable.

La chirurgie de cytoréduction complète est à proposer à des patients sélectionnés en respectant certaines contre-indications que sont :

- un âge physiologique de plus de 70 ans,
- un statut OMS/ECOG supérieur à 2,
- la présence de co-morbidités majeures associées (insuffisance rénale, cardiaque, hépatique ou respiratoire sévères, diabète non contrôlé),
- une dissémination métastatique extra-péritonéale (hormis 1 à 3 métastases hépatiques facilement résécables ou destructibles par thermo-ablation),
- une carcinose non résécable en totalité (R0/R1),
- un index péritonéal de Sugarbaker (figure 1) supérieur à 20.

Les contre-indications relatives sont :

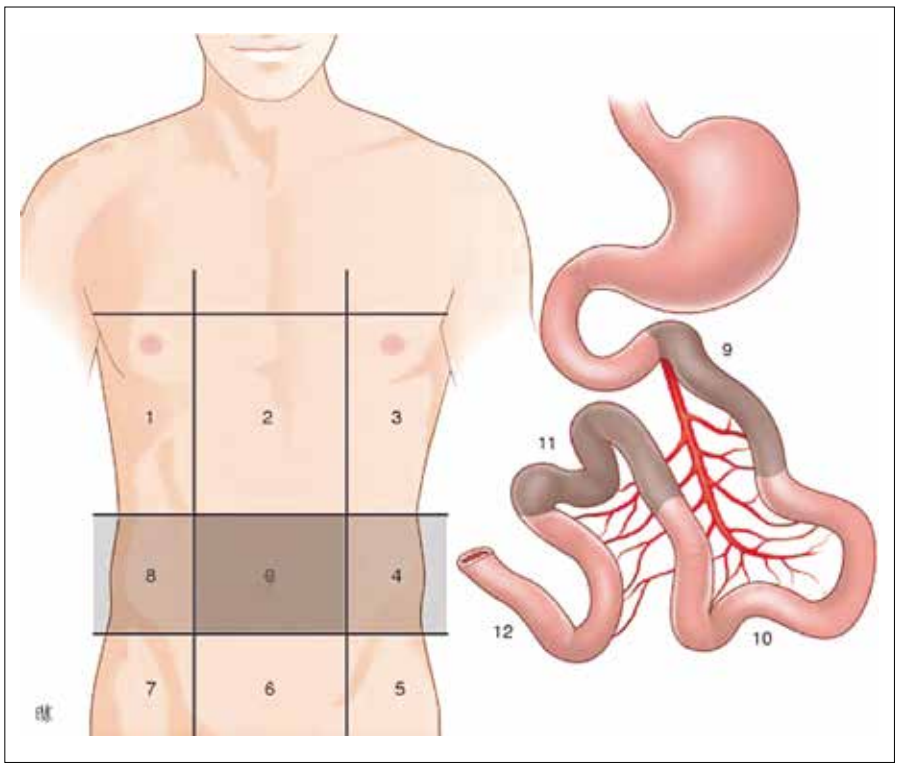
- une progression de la maladie sous chimiothérapie systémique,
- un état occlusif ou sub-occlusif témoignant souvent d'une maladie péritonéale étendue,
- une dénutrition majeure.

Les taux de complications après CCRS plus CHIP varient de 20 à 60 % dont 17 à 50 % de morbidités majeures (27,28) et les taux de mortalité de 2,5 à 8 % (25,27,28). Le risque de complications postopératoires est essentiellement lié à l'état général du patient, l'étendue de la maladie et des résections. Dans l'étude PRODIGE 7, les taux de complications (≥ grade 3) à 60 jours étaient supérieurs dans le bras CHIP (24,1 % *versus* 13,6 %, p = 0,03), probablement en raison d'une augmentation du taux de complications hémorragiques intra-péritonéales liées à l'oxaliplatine ; en revanche, le taux de mortalité postopératoire était similaire (2,5 %) (25). De plus, le rôle du centre expert (plus de 45 procédures par an) apparaît comme majeur, identifié comme facteur indépendant de mortalité à 90 jours dans une étude récemment publiée (29).

Facteurs pronostiques

Dans la littérature, de nombreux facteurs pronostiques ont été identifiés, dont la radicalité de la résection, l'étendue des PMCCR évaluée par le PCI, le statut N+ de la tumeur primitive et l'administration de chimiothérapie postopératoire (30). Récemment, une méta-analyse de 25 études de cohorte a été rapportée, dans le but

Figure 1 : Index péritonéal définissant précisément l'étendue de la carcinose



Un score est attribué à chacune des 13 régions en fonction de la taille des nodules péritonéaux : 0 si absence de tumeur, 1 si nodule tumoral inférieur à 0,5 cm, 2 si taille comprise entre 0,5 et 5 cm et 3 si taille supérieure à 5 cm ou atteinte de la totalité de la région. L'index total varie de 1 à 39 (d'après Traitement chirurgical à visée curative des carcinoses péritonéales - EMC Techniques chirurgicales - Appareil digestif[40-085] Doi: 10.1016/S0246-0424(21)91952-6.)

d'identifier les facteurs de sélection des patients pour CCRS et CHIP (31). La radicalité de la résection est un des facteurs pronostiques majeurs. En effet, la médiane de survie des patients ayant subi une chirurgie incomplète est d'environ 12 mois, similaire ou inférieure à celle des patients traités par chimiothérapie systémique seule. L'étendue de la maladie évaluée par le PCI est l'autre facteur pronostique principal. Dans l'étude d'Elias *et al*. (30), la survie à 5 ans était directement corrélée au PCI, égale à 44 % lorsque le PCI était faible (< 6), et à 7 % lorsque le PCI était élevé (> 19). Dans une autre étude rétrospective de 180 patients, il a été montré que la CCRS suivie de CHIP n'apportait pas de bénéfice en termes de survie par rapport à la chimiothérapie seule, lorsque le PCI était supérieur à 17 (32). D'autres facteurs pronostiques ont été identifiés :

- la présence de métastases hépatiques associées au PMCCR (33,34). Dans l'étude cas-témoins rapportée par Maggiori *et al.*, la survie médiane était de 40 mois après résection complète des 2 sites métastatiques, lorsque l'étendue de la maladie péritonéale était limitée (PCI <12) et le nombre de métastases hépatiques strictement inférieur à 4, alors qu'il était de 27 mois si le PCI était supérieur et/ ou le nombre de métastases strictement supérieur à 3 (35). Ainsi, la CCRS suivie d'une CHIP associée à une résection complète synchrone (et/ ou thermo-ablation) des métastases hépatiques est une option thérapeutique, et doit être proposée chez les patients sélectionnés avec une maladie métastatique limitée.

- la survenue de complications postopératoires (36). Il est essentiel de s'assurer que le taux de complications reste faible ; pour cela, une meilleure sélection des patients en fonction de leur état général, de leur capacité à supporter ce type de traitement et de l'étendue de l'intervention, est cruciale. Ceci souligne l'importance de l'évaluation du risque général, nutritionnel et des complications postopératoires, en période préopératoire, afin de préparer au mieux le patient à ce traitement combiné.

- L'adénocarcinome à cellules indépendantes (37), cependant, ce type histologique ne représente pas aujourd'hui une contre-indication au traitement combiné par CCRS plus CHIP ; son impact négatif sur le pronostic doit être pris en compte dans la décision finale, et mis en balance avec les autres facteurs pronostiques.

En cas de métastases péritonéales synchrones

Environ 15 % des patients atteints d'un cancer colorectal présentent au diagnostic ou lors d'une récidive des métastases péritonéales, le péritoine étant le seul site métastatique chez la moitié des patients (3,38).

Dans la littérature, seules deux études rétrospectives (39,40) rapportent les survies de patients atteints de MPCCR synchrones et traités à visée curative par résection complète (R0/R1) sans traitement intra-péritonéal associé, avec des taux de survie globale à 5 ans variant de 22 et 36 %. Les principaux facteurs pronostiques étaient l'étendue de la maladie péritonéale, l'envahissement ganglionnaire, le caractère incomplet de la résection (R2) et la présence d'une extension extra-péritonéale. Dans l'étude de Matsuda *et al*. (n = 31 patients) (39), après résection complète de la carcinose, peu étendue chez 90 % des patients, la survie sans récidive péritonéale à 5 ans était de 64 %. Dans la seconde série de patients rapportés (40), les taux de complications et de décès après résection de la tumeur primitive et de la carcinose étaient respectivement de 38,7 % et de 6,4 %.

Nous ne disposons pas des résultats de survie à long terme de patients traités par CCRS suivie de CHIP, pour carcinose synchrone. En effet, les séries de la littérature de patients traités par CCRS et CHIP ne différencient pas les patients en fonction du caractère synchrone ou métachrone de la carcinose, car celui-ci ne semble pas être un facteur pronostique (41).

Attitude en cas de découverte peropératoire lors de la résection d'un cancer colorectal :

Il a été démontré que la résection différée des MPCCR, après une chirurgie initiale incomplète, était un

facteur indépendant de mauvais pronostic (41,42). Aussi, il a été récemment rapporté que des antécédents de résection de la tumeur primitive sans exérèse de la carcinose synchrone, augmentaient le risque de résections intestinales et de complications lors de la CHIP (43). Enfin, comme nous l'avons vu précédemment, l'impact pronostique de la prise en charge en centre expert est majeur, raison pour laquelle, il apparaît préférable d'adresser ces patients en centre expert lors de la découverte peropératoire de métastases péritonéales.

Par conséquent, en cas de découverte peropératoire de MPCCR synchrones, lors d'une laparoscopie ou d'une laparotomie, et en l'absence de tumeur colorectale symptomatique, il est recommandé de ne pas faire de geste de résection, hormis une biopsie péritonéale pour confirmer le diagnostic et d'orienter le patient vers un centre spécialisé. Si la tumeur primitive est symptomatique, la meilleure option est de réaliser le geste le moins invasif : stomie d'amont ou résection carcinologique de la tumeur primitive uniquement.

Patients à risque de métastases péritonéales colorectales

L'étendue de la maladie mesurée par PCI, même après CCRS, est l'un des principaux facteurs pronostiques de survie, soulignant l'importance majeure de traiter les MPCCR précocement. Malheureusement, les MPCCR sont difficiles à diagnostiquer, que ce soit cliniquement ou radiologiquement. Des facteurs de risque de récidive péritonéale après résection d'un cancer colorectal ont été identifiés (44-48). Il s'agit de :

- MPCCR synchrones, limitées et réséquées totalement lors de la chirurgie initiale,
- métastases ovariennes,
- tumeurs pT4,
- contingent mucineux ou cellules en bague à chaton,
- tumeurs perforées,
- cytologie péritonéale positive.

Chez les patients à haut risque de développer des MPCCR, une approche proactive peut se résumer conceptuellement par deux attitudes distinctes : (1) le traitement prophylactique, où la CHIP est délivrée lors de la résection tumorale primitive ou (2) une laparotomie de second look associée à une CHIP systématique, réalisée quelques mois après résection de la tumeur primitive. Récemment, 2 essais randomisés ont évalué ces 2 approches proactives :

1/ Chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique adjuvante chez les patients atteints d'un cancer du côlon localement avancé (COLOPEC)(49).

L'objectif de l'essai COLOPEC était d'évaluer l'efficacité d'une CHIP adjuvante précoce à l'oxaliplatine, délivrée soit lors de la résection colique (la même procédure ou à dans un délai inférieur à 10 jours), soit 5 à 8 semaines après, chez des patients atteints de cancer colique T4 (T4N0 - 2,M0) ou perforé. Le critère principal de jugement était la survie sans récidive péritonéale à 18 mois déterminée par tomodensitométrie et/ ou cœlioscopie. L'étude a inclus 204 patients (102 dans chaque groupe). Dans l'analyse en intention de traiter (n = 202), il n'y avait pas de différence de survie sans récidive péritonéale à 18 mois (80,9 % [IC95 % 73,3-88,5] pour le groupe expérimental *vs*. 76,2 % [68,0-84,4] pour le groupe témoin, p = 0,28). Par conséquent, les auteurs concluent que chez les patients atteints d'un cancer du côlon T4 ou perforé, le traitement par CHIP à l'oxaliplatine, en adjuvant n'a pas permis d'améliorer la survie sans récidive péritonéale à 18 mois.

2/ Laparotomie de second look plus CHIP versus surveillance chez les patients à haut risque de développer des métastases péritonéales colorectales (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15) (50).

Un essai randomisé multicentrique français a évalué le bénéfice potentiel de la laparotomie et la CHIP à l'oxaliplatine systématiques après 6 mois de chimiothérapie systémique chez des patients atteints de CCR à haut risque de récidive péritonéale, en comparaison à l'attitude standard qu'est la surveillance. Le critère principal de jugement était la survie sans maladie à 3 ans. Les critères d'inclusion étaient la présence de MPCCR limitées synchrones et complètement réséquées pendant la chirurgie de la tumeur colorectale, des métastases ovariennes synchrones et/ ou un CCR perforé. Dans le groupe expérimental, la CHIP a été administrée à 67 (94 %) des 71 patients explorés (MPCCR non résécables découvertes en peropératoire chez 4 patients). Des complications postopératoires majeures (grades 3-4) sont survenues chez 29 (41 %) des 71 patients et aucun patient n'est décédé en postopératoire. L'analyse histologique définitive a identifié des MPCCR chez 26 (37 %) des 71 patients ayant eu une chirurgie de second look. Après un suivi médian de 50,8 mois (IQR 47,0-54,8), 71 patients ont présenté une récidive, majoritairement péritonéale, 36 (48 %) dans le groupe surveillance et 35 (47 %) dans le groupe chirurgie de second look. La survie sans récidive à trois ans était de 53 % (IC à 95 % 41-64) dans le groupe de surveillance contre 44 % (33-56) dans le groupe chirurgie de second look (hazard ratio 0,97, IC à 95 % 0,61 à 1,56 ; p = 0,82). La survie globale était également équivalente à 3 ans [80 % (IC à 95 % 69-88) *vs*. 79 % (68-87)] et à 5 ans [72 % (60-82) *vs*. 68 % (55-79)]. Il est important de noter que le but de cette étude était de comparer deux stratégies, et n'a pas été conçu pour évaluer les effets de la CHIP prophylactique elle-même (par opposition à l'essai COLOPEC), puisque la CHIP a également été réalisée en présence de MPCCR découvertes lors du second-look.

Ces deux études, toutes deux négatives pour leurs principaux critères de jugement, démontrent que la CHIP à l'oxaliplatine immédiatement après résection d'un cancer colorectal à risque de MPCCR, ou plus tard après une chimiothérapie adjuvante, ne peut être recommandée. Cependant, les explications possibles des résultats négatifs sont multiples avec plusieurs facteurs contributifs à considérer tels que le moment de l'intervention (trop tôt pour COLOPEC et trop tard pour PROPHYLOCHIP), l'utilisation d'oxaliplatine 30 minutes (récemment montré comme inefficace lorsqu'il est associé à une CCRS dans l'essai PRODIGE 7).

Place des chimiothérapies intra-péritonéales

Le bénéfice de la chimiothérapie intra-péritonéale (IP) est basé sur

la relation effet-dose et consiste à intensifier les concentrations locales des cytotoxiques pour augmenter la destruction cellulaire tumorale et/ ou lever les mécanismes de résistance aux drogues. La principale limite de la voie IP est la faible pénétration en profondeur des chimiothérapies dans les nodules tumoraux, celle-ci étant de l'ordre de quelques couches cellulaires à 2-5 mm (51).

Les principales techniques utilisées sont :

- la chimiothérapie intrapéritonéale post-opératoire immédiate (CIPPI),
- la chimiothérapie néoadjuvante systémique et intrapéritonéale (NIPS),
- la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP),
- la chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosol (*pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy* : PIPAC).

Au cours d'une CIPPI, la chimiothérapie IP est administrée durant les 5 premiers jours post-opératoires en utilisant les drains laissés en place pendant la chirurgie. Cette technique a été progressivement abandonnée principalement en raison de l'augmentation de la morbidité (52).

Durant la NIPS, la chimiothérapie IP est administrée *via* une chambre implantable placée en sous cutané abdominal et reliée à un cathéter placé en intrapéritonéal. Elle est souvent associée à une chimiothérapie intraveineuse. Cette technique a permis d'obtenir d'améliorer la survie des patient(e)s traité(e)s pour carcinoses ovariennes (53), gastriques (54) et mésothéliomes (55), mais est encore très peu évaluée pour le traitement des MPCCR colorectales.

La CHIP consiste à instiller la chimiothérapie en per-opératoire, dans la cavité intra péritonéale, en utilisant l'hyperthermie comme facteur potentialisateur de la pénétration intratumorale des cytotoxiques. Cette technique a démontré une augmentation de survie globale pour les carcinoses ovariennes (56).

La PIPAC consiste à nébuliser la chimiothérapie en IP lors d'une coelioscopie. La solution liquide de chimiothérapie est transformée en aérosol *via* une micropompe placée dans un des trocarts de cœlioscopie. L'administration par aérosol favorise la bonne distribution spatiale de la drogue et l'hyperpression de CO2 à 12 mmHg favorise la pénétration intratumorale du cytotoxique.

Dans le cas des MPCCR, l'administration de chimiothérapie intra-péritonéale (en dehors de la CHIP après CCRS) est essentiellement réalisée en situation palliative avec pour but de prolonger la survie des patients en conservant une qualité de vie correcte *via* un contrôle des symptômes invalidants dominés par l'occlusion et dans une moindre mesure, l'ascite réfractaire. Aucun geste de résection n'est réalisé. La technique la plus utilisée actuellement pour administrer la chimiothérapie IP est la PIPAC. Les résultats des études rétrospectives sont encourageants. Demtröder *et al.* ont rapporté les résultats d'une étude réalisée chez 17 patients en bon état général atteints de MPCCR exclusives à un stade avancé (PCI moyen à 16), en échappement thérapeutique d'une chimiothérapie systémique moderne (Folfox ou Folfiri et/ ou cetuximab et/ ou bevacizumab) (57). Quarante-huit procédures de PIPACs ont été réalisées avec de l'oxaliplatine à la dose de 92 mg/m^2. Parmi les 14 patients ayant reçu au moins 2 séances de PIPAC, le taux de réponse complète histologique était de 50 % (7/14) et 4/14 (29 %) patients présentaient une réponse histologique majeure (quelques cellules tumorales isolées au sein d'une fibrose intense). La médiane de survie était de 15 mois. Alayami *et al.* ont publié dans une revue de la littérature les résultats des PIPACs (58), ayant inclus 4 études prospectives et 41 rétrospectives (838 patients et 1 810 procédures PIPACs), toutes étiologies confondues. La morbidité était faible avec des taux variant de 0 à 11 %. Le taux d'évènements indésirables sévères définis selon CTC-AE de grade > 2 variait de 12 à 15 % et correspondait majoritairement à des occlusions intestinales (0-5 %), des saignements (0-4 %) et des douleurs abdominales (0-4 %). Le taux de mortalité était nul. Pour les MPCCR (1 étude, n = 17 patients), le taux de réponse était de 71 % (en 3^e ligne de traitement) avec une médiane de survie de 15,7 mois.

La PIPAC permet également de limiter la dégradation de la qualité de vie mais ne permet pas d'améliorer les symptômes occlusifs. Actuellement, en France, une étude prospective de phase II évalue les résultats oncologiques des PIPACs en situations palliatives des carcinoses du tractus gastro-intestinal (59).

Traitements symptomatiques, indications et résultats

Les symptômes les plus fréquemment observés chez les patients ayant des métastases péritonéales sont ceux liés à une occlusion intestinale et à l'ascite.

Traitement symptomatique de l'occlusion intestinale

L'occlusion intestinale est fréquente chez les patients ayant des métastases péritonéales, avec une incidence variant de 28 % dans les cancer gastro-intestinaux à 51 % dans les cancers de l'ovaire (60). Le traitement est réalisé selon un arbre décisionnel publié en 2014 (61).

La TDM abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste IV permet d'établir le diagnostic d'occlusion et d'en rechercher la cause afin d'établir la conduite à tenir. Il convient de déterminer s'il s'agit d'une occlusion mécanique avec un obstacle visible (tumoral ou bride), ou d'une occlusion fonctionnelle. En l'absence de cause identifiée accessible à un traitement chirurgical, le traitement médical de l'occlusion a été bien codifié et se déroule en 3 étapes (d'après 62). Les moyens utilisés sont :

- les anti-émétiques :
  - métoclopramide (Primperan®) : stimule la motricité gastrique et doit être évité en cas d'occlusion complète car il peut aggraver les douleurs à type de coliques.
  - halopéridol (Haldol®) : antiémétique puissant administré par voie sous-cutanée ou dropéridol (Droleptan®).
- Le butyl bromure de scopolamine (Scoburen®) : atropinique ayant une action antispasmodique, antiémétique et antisécrétoire permettant de réduire le volume sécrétoire gastro-intestinal.
- Les inhibiteurs de la pompe à proton qui réduisent le volume des sécrétions gastriques.

- Les corticoïdes : largement utilisés en raison de leur action anti-œdémateuse et anti-émétique. Ils doivent être administrés en cure courte.
- Les analogues de la somatostatine : réduisent les sécrétions grêliques et la mobilité gastro-intestinale, et sont utilisés en deuxième intention (figure 2) (63).
- Le traitement de la douleur par administration d'un antalgique de fond type opioïde.
- L'aspiration gastrique par pose de sonde naso-gastrique ce qui permet d'attendre l'action des antisécrétoires. En cas d'aspiration gastrique prolongée, une gastrostomie de décharge peut être proposée, posée par voie endoscopique ou radiologique.

Le traitement chirurgical de l'occlusion tient compte du pronostic de la maladie et du mécanisme de l'occlusion. En cas d'obstacle unique, responsable de l'occlusion, non accessible à un traitement endoscopique par prothèse, une laparotomie pourra être proposée, chez un patient avec un état général conservé OMS 0 ou 1. En revanche, en cas d'obstacles multiples, d'infiltration de la racine du mésentère ou du mésocôlon, d'un état général altéré, de pronostic sombre (survie inférieure à 3 mois), le traitement médical est à privilégier. Dans une méta-analyse de la Cochrane publiée en 2016 (64), les résultats étaient hétérogènes, avec une résolution clinique du syndrome occlusif dans 26 à 68 % des cas en post-opératoire, une reprise de l'alimentation orale dans 30 % à 100 %, et une récidive du syndrome occlusif dans 0 à 63 % des cas. La pose de prothèses endoluminales par voie endoscopique peut permettre de lever certaines occlusions sur carcinose, si l'obstacle a été bien identifié (sténose unique) et est accessible en endoscopie (duodénum-jéjunum proximal et pour le colon distal, à plus de 10 cm de la marge anale (65).

Figure 2 : Stratégie thérapeutique médical dans la prise en charge d'une occlusion sur carcinose péritonéale (étapes 1 et 2) (d'après 62 Laval G *et al.*)

ÉTAPE 1 : J1 à J3

- **Patient à jeun + réhydratation IV ou SC**
- **Traitements symptomatiques** *à adapter selon la situation*

1. **Antiémétiques :**
   - Neuroleptique au choix :
     - Cl au métoclopramidesi occlusion complète
     - Halopéridol SC5 à 15mg/j continu ou discontinu/8 à 12h
     - Chlorpromazine IV ou SC12 à 50mg / j continu ou discontinu/8 à 12h
     - Dropéridol IV ou SC 2,5 à 5mg/j continu ou disc/8 à 12h
     - En 2e ligne : anti 5HT3 seul ou en association
2. **Antisécrétoires anti-cholinergiques**
   - Butylbromure de Scopolamine 40 à 120mg/j SC ou IV continu ou discontinu
3. **Antisécrétoire analogue de la somatostatine.** À discuter en 1re intention s'il s'agit d'une récidive précoce qui a répondu lors de l'épisode précédent aux analogues de la somatostatine (voir étape 2)
4. **Antisécrétoire gastrique :** IPP
   - IV en continu sur 24h ou en une injection unique
   - SC possible pour Oméprazole
5. **Corticothérapie** en cure courte de 5 à 10 jours, voie IV ou SC
   - 1 à 4mg/kg/j de methylprednisolone en une injection unique
   - ou 0,25 à 1mg/kg/j de dexaméthasone en une injection unique

6 **Antalgiques** de palier I - II ou III voie IV ou SC

7 **SNG** *non systématique :*
   - Souvent nécessaire si vomissements francs et/ou distension gastrique importante
   - À laisser le moins longtemps possible (sécrétions < 1 litre/24h)

ÉTAPE 2 : Réévaluation à J4

- **Si levée de l'occlusion :**
  - Diminution jusqu'à dose minimale efficace (voire même arrêt) des corticoïdes et anticholinergique
  - Réévaluation des traitements symptomatiques
- **Si absence de levée de l'occlusion et persistance des vomissements :**
  - **Introduction d'un analogue de la somatostatine :**
    - Octréotide 600µg/j IV continu ou SC discontinu/24h
    - Ou lanréotide LP 30mg une injection IM/10j
  - **Autres traitements médicaux** à poursuivre en association selon la tolérance et l'efficacité clinique
- **Si analogue utilisé d'emblée : passer à l'étape 3**

Traitement symptomatique de l'ascite maligne

L'ascite maligne est un facteur de mauvais pronostic, conséquence de l'obstruction tumorale lymphatique et de l'augmentation de la perméabilité vasculaire à l'albumine. L'ascite ne doit être traitée que si elle est symptomatique, le traitement repose sur des ponctions d'ascite itératives associées ou non à une perfusion d'albumine en cas d'évacuation de gros volume. En cas de nécessité de ponctions fréquentes, on peut proposer la mise en place d'un cathéter péritonéal tunnelisé chez les patients ayant une espérance de vie prolongée (66). Il a été montré dans une étude de phase II/III que l'administration intra-péritonéale de catumaxomab, un anticorps monoclonal trifonctionnel, bi-spécifique qui se lie aux lymphocytes T par l'antigène CD3 et aux cellules tumorales au niveau de l'antigène EpCAM (molécule d'adhésion cellulaire épithéliale), permettait d'espacer de façon significative les délais entre 2 ponctions d'ascite (67). Mais cette molécule n'est pas disponible en France.

Conclusion

Le pronostic des MPCCR a été nettement amélioré par une prise en charge en centre spécialisé où pourra être réalisé une chirurgie de cytoréduction complète associée ou non à une CHIP, après sélection des patients en fonction de leur état général et des facteurs pronostiques liés à la maladie. De futures études viseront à définir la place de la CHIP et le protocole de CHIP dans le traitement des MPCCR. En l'absence de chirurgie de cytoréduction complète possible, les traitements associent la chimiothérapie veineuse et la mise en place de soins de support dans le cas de symptômes gênants. La place de chimiothérapie intra-péritonéale associée à la chimiothérapie intra-veineuse est en cours d'évaluation.

Références

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55(2):74-108.
2. Howlader N, Noone A, Krapcho M, *et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site. April 2017. https://seer.cancer.gov.csr.
3. Segelman J, Granath F, Holm T, *et al*. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. Br J Surg 2012;99(5):699-705.
4. Bird NC, Mangnall D, Majeed AW. Biology of colorectal liver metastases: A review. J Surg Oncol 2006;94(1):68-80.
5. Tsikitis VL, Malireddy K, Green EA, *et al*. Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial. J Clin Oncol 2009;27(22):3671-3676.
6. van Gestel Y, Thomassen I, Lemmens VEPP, *et al.* Metachronous peritoneal carcinomatosis after curative treatment of colorectal cancer. Eur J Surg Oncol 2014;40(8):963-969.
7. Augestad KM, Bakaki PM, Rose J, *et al.* Metastatic spread pattern after curative colorectal cancer surgery. A retrospective, longitudinal analysis. Cancer Epidemiol 2015;39(5):734-744.
8. Franko J, Shi Q, Meyers JP, *et al*. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. The Lancet Oncology 2016;17(12):1709-1719.
9. Chua TC, Esquivel J, Pelz JOW, *et al*. Summary of current therapeutic options for peritoneal metastases from colorectal cancer. J Surg Oncol 2013;107(6):566-573.
10. National Comprehensive Cancer Network. Colon Cancer (Version 1.2017). Vol 2017. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
11. de Bree E, Koops W, Kröger R, *et al*. Peritoneal carcinomatosis from colorectal or appendiceal origin: correlation of preoperative CT with intraoperative findings and evaluation of interobserver agreement. J Surg Oncol. 2004;86(2):64-73.
12. Dromain C, Leboulleux S, Auperin A, *et al*. Staging of peritoneal carcinomatosis: enhanced CT vs. PET/CT. Abdom Imaging. 2008;33(1):87-93.
13. Bozkurt M, Doganay S, Kantarci M, *et al*. Comparison of peritoneal tumor imaging using conventional MR imaging and diffusion-weighted MR imaging with different b values. Eur J Radiol. 2011;80(2):224-8.
14. Low RN, Barone RM. Combined diffusion-weighted and gadolinium-enhanced MRI can accurately predict the peritoneal cancer index preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. Ann Surg Oncol. 2012;19(5):1394-401.
15. http://www.renape-online.fr/fr/espace-professionnel/rena-rad.html. Groupe RENA-RAD - renape [Internet]. [cité 25 septembre 2019].
16. Dohan A, Hoeffel C, Soyer P, *et al*. Evaluation of the peritoneal carcinomatosis index with CT and MRI. Br J Surg. 2017;104(9):1244-9.
17. Soussan M, Des Guetz G, Barrau V, *et al.* Comparison of FDG-PET/CT and MR with diffusion-weighted imaging for assessing peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal malignancy. Eur Radiol. 2012;22(7):1479-8.
18. Kim S-J, Lee S-W. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT for detection of peritoneal carcinomatosis; a systematic review and meta-analysis. Br J Radiol. 2018;91(1081):20170519.
19. Cotte E, Passot G, Gilly F-N, Glehen O. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies. World J Gastrointest Oncol. 15 janv 2010;2(1):31-5.
20. Passot G, Dumont F, Goéré D, *et al*. Multicentre study of laparoscopic or open assessment of the peritoneal cancer index (BIG-RENAPE). Br J Surg. 2018;105(6):663-7.
21. Quenet F, Goéré D, Mehta SS, *et al*. Results of two bi-institutional prospective studies using intraperitoneal oxaliplatin with or without irinotecan during HIPEC after cytoreductive surgery for colorectal carcinomatosis. Ann Surg. août 2011;254(2):294-301.
22. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, *et al*. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. Cancer. 2010;116(24):5608-18.
23. Chua TC, Yan TD, Zhao J, Morris DL. Peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer treated with cytoreductive surgery perioperative intraperitoneal chemotherapy and liver resection. Eur J Surg Oncol 2009;35(12):1299-305.
24. Elias D, Gilly F, Boutitie F, *et al.* Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2010;28(1):63-8.
25. Quénet F, Elias D, Roca L, *et al.* UNICANCER-GI Group and BIG Renape Group. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial.Lancet Oncol. 2021;22(2):256-266.
26. Abboud K, André T, Brunel M, *et al*. Management of colorectal peritoneal metastases: Expert opinion. J Visc Surg. oct 2019;156(5):377-9.

27. Saxena A, Yan TD, Morris DL. A critical evaluation of risk factors for complications after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal carcinomatosis. World J Surg. janv 2010;34(1):70-8.

28. Kelly KJ, Cajas L, Baumgartner JM, Lowy AM. Factors Associated with 60-Day Readmission Following Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2018;25(1):91-7.

29. Noiret B, Clement G, Lenne X, *et al*. Centralization and Oncologic Training Reduce Postoperative Morbidity and Failure-to-rescue Rates After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancies: Study on a 10-year National French Practice. Ann Surg. 2020;272(5):847-854.

30. Elias D, Gilly F, Boutitie F, *et al*. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. J Clin Oncol 2010;28(1):63-68.

31. Kwakman R, Schrama AM, van Olmen JP, *et al*. Clinicopathological Parameters in Patient Selection for Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Colorectal Cancer Metastases: A Meta-analysis. Ann Surg 2016;263(6):1102-1111.

32. Goéré D, Souadka A, Faron M, *et al*. Extent of colorectal peritoneal carcinomatosis: attempt to define a threshold above which HIPEC does not offer survival benefit: a comparative study. Ann Surg Oncol 2015;22(9):2958-2964.

33. Carmignani CP, Ortega-Perez G, Sugarbaker PH. The management of synchronous peritoneal carcinomatosis and hematogenous metastasis from colorectal cancer. Eur J Surg Oncol 2004;30(4):391-398.

34. Chua TC, Yan TD, Zhao J, Morris DL. Peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer treated with cytoreductive surgery perioperative intraperitoneal chemotherapy and liver resection. Eur J Surg Oncol 2009;35(12):1299-1305.

35. Maggiori L, Goéré D, Viana B, *et al*. Should patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with synchronous liver metastases be treated with a curative intent? A case-control study. Ann Surg 2013;258(1):116-121.

36. Simkens GA, van Oudheusden TR, Luyer MD, *et al*. Serious Postoperative Complications Affect Early Recurrence After Cytoreductive Surgery and HIPEC for Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. Ann Surg Oncol 2015;22(8):2656-2662.

37. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, *et al*. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients . Cancer 2010;116(24):5608-5618.

38. Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. Br J Surg 2002;89:1545–50.

39. Mulsow J, Merkel S, Agaimy A, Hohenberger W. Outcomes following surgery for colorectal cancer with synchronous peritoneal metastases. Br. J. Surg. 2011;98,1785-1791.

40. Matsuda K, Hotta T, Takifuji K, *et al*. Clinical impact of a macroscopically complete resection of colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis. Surgery 2012 ;151,238-244.

41. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, *et al*. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. J. Clin. Oncol. 2004;22,3284-3292.

42. Pestieau SR, Sugarbaker PH. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis: comparison of concomitant vs. delayed management. Dis. Colon. Rectum 2000;43,1341-1346.

43. Braam HJ, Boerma D, Wiezer MJ, van Ramshorst B. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy during primary tumour resection limits extent of bowel resection compared to two-stage treatment. Eur J Surg Oncol. 2013;39:988-993.

44. Elias D, Goere D, Di Pietrantonio D, *et al*. (2008) Results of systematic second-look surgery in patients at high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. Ann Surg 247:445–50

45. Sugarbaker PH. Revised guidelines for second-look surgery in patients with colon and rectal cancer. Clin Transl Oncol 2010;12:621–8

46. Sugarbaker PH. Second-look surgery for colorectal cancer: revised selection factors and new treatment options for greater success. Int J Surg Oncol Hindawi 2011:915078

47. Elias D, Honoré C, Dumont F, *et al*. Results of systematic second-look surgery plus HIPEC in asymptomatic patients presenting a high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. Ann Surg 2011;254:289–93

48. Honoré C, Goere D, Souadka A, *et al*. Definition of patients presenting a high risk of developing peritoneal carcinomatosis after curative surgery for colorectal cancer: a systematic review. Ann Surg Oncol 2013;20:183–92

49. Klaver CE, Wisselink DD, Punt C, *et al*. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019;4(10):761-770.

50. Goéré D, Glehen O, Quenet F, *et al*. Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP–PRODIGE 15): a randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2020;21(9):1147-1154.

51. Los G, Verdegaal EM, Mutsaers PH, McVie JG. Penetration of carboplatin and cisplatin into rat peritoneal tumor nodules after intraperitoneal chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol 1991;28:159-65.

52. Soucisse ML, Liauw W, Hicks G, Morris DL. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy for lower gastrointestinal neoplasms with peritoneal metastasis: a systematic review and critical analysis. Pleura Peritoneum 2019;4:20190007.

53. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, *et al*. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med 2006;354:34-43.

54. Yonemura Y, Ishibashi H, Hirano M, *et al*. Effects of Neoadjuvant Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Neoadjuvant Intraperitoneal/Systemic Chemotherapy on Peritoneal Metastases from Gastric Cancer. Ann Surg Oncol 2017;24:478-85.

55. Le Roy F, Gelli M, Hollebecque A, *et al*. Conversion to Complete Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Malignant Peritoneal Mesothelioma After Bidirectional Chemotherapy. Ann Surg Oncol 2017;24:3640-6.

56. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, *et al*. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2018;18;378:230-240.

57. Demtröder C, Solass W, Zieren J, *et al*. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin in colorectal peritoneal metastasis. Colorectal Dis 2016;18:364-71.

58. Alyami M, Hübner M, Grass F, *et al*. Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications. Lancet Oncol 2019;20:e368-77.

59. Dumont F, Senellart H, Pein F, *et al*. Phase I/II study of oxaliplatin dose escalation via a laparoscopic approach using pressurized aerosol intraperitoneal chemotherapy (PIPOX trial) for nonresectable peritoneal metastases of digestive cancers (stomach, small bowel and colorectal): Rationale and design. Pleura Peritoneum 2018;3:20180120.

60. Feuer DJ, Broadley KE, Shepherd JH, Barton DPJ. Systematic review of surgery in malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. Gynaecologic Oncology 1999;75:313-22

61. Laval G, Marcelin-Benazech B, Guirimand F, *et al*. Recommendations for bowel obstruction with peritoneal carcinomatosis. J Pain Symptom Manage 2014;48:75-91

62. Laval G, Marcelin-Benazech B, Arvieux C, *et al*. Traitements symptomatiques de l'occlusion intestinale sur carcinose péritonéale : recommandations de bonnes pratiques. Med pall 2012;11(Suppl 1) : S5-S 24

63. Obita GP, Boland EG, Currow DC, *et al*. (2016) Somatostatin Analogues Compared With Placebo and Other Pharmacologic Agents in the Management of Symptoms of Inoperable Malignant Bowel Obstruction: A Systematic Review. J Pain Symptom Manage 2016;52:901-19

64. Cousins SE, Tempest E, Feuer DJ. Surgery for the resolution of symptoms in malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastro-intestinal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016(1):CD002764.

65. Mendelsohn RB, Gerdes H, Markowitz AJ, *et al*. Carcinomatosis is not a contraindication to enteral stenting in selected patients with malignant gastric outlet obstruction. Gastrointestinal Endosc 2011;73:1135-40

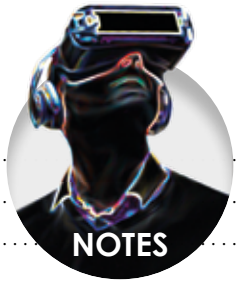
66. Chung M, Kozuch P. Treatment of malignant ascites. Curr Treat Options Oncol 2008 ;9:215-33

67. Heiss MM, Murawa P, Koralewski P *et al*. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: results of a prospective randomized phase II/III trial. Int J Cancer 2010;127:2209–21

5.

Les cinq points forts

- Les métastases péritonéales du cancer colo-rectal (MPCCR) sont le plus souvent diagnostiquées tardivement, à un stade avancé, avec une survie globale médiane de 16 mois.
- L'intérêt de la chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) associée à la chirurgie de cytoréduction complète (CCRS) est actuellement remise en cause.
- Après diagnostic de MPCCR, une CCRS doit être discutée. L'indication doit être validée par une RCP de recours.
- Après résection d'un cancer colo rectal à haut risque de MPCCR, une CHIP adjuvante n'est pas recommandée hors essai clinique.
- L'administration de chimiothérapie intra péritonéale en situation palliative sans résection associée, notamment par la technique dite de PIPAC, n'est pas recommandée hors essai clinique.


NOTES

Traitement systémique du carcinome hépatocellulaire (CHC)

Thomas DECAENS

Univ. Grenoble Alpes - CHU Grenoble Alpes - Service d'hépato-gastroentérologie et d'oncologie digestive - CS10217 - 38043 GRENOBLE Cedex 09

tdecaens@chu-grenoble.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les indications et les contre-indications du traitement systémique du carcinome hépatocellulaire
- Connaître les différents traitements systémiques : molécules et séquences thérapeutiques
- Connaître le bilan pré-thérapeutique selon le traitement envisagé
- Connaître les modalités de suivi du traitement : gestion des effets indésirables, évaluation de la réponse tumorale

LIENS D'INTÉRÊTS

Comités d'experts : Bristol Myers Squibb ; IPSEN ; Becton Dickinson ; AstraZeneca ; Bayer ; Roche ; Eisai ; Sirtex ; BTG ; AbbVie ; Gilead ; Merck ; Guerbet ; Terumo. **Projets de recherche :** ArQule ; Genoscience Pharma ; Guerbet ; Enyopharma.

MOTS-CLÉS

Carcinome hépatocellulaire ; thérapie ciblée ; immunothérapie.

Introduction

Épidémiologie

Le Carcinome Hépato Cellulaire (CHC) est la forme la plus courante de cancer primitif du foie, représentant jusqu'à 70 à 90 % des cas. Dans le monde, le cancer du foie est désormais la troisième cause de mortalité liée au cancer et le sixième cancer le plus courant. Il est important de noter que le CHC a une incidence 2 à 4 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes, et cela dépend de facteurs génétiques, hormonaux, externes et liés au mode de vie. Au niveau mondial, le CHC est encore principalement causé par une infection virale, en particulier du virus de l'hépatite B (VHB) et du virus de l'hépatite C (VHC), suivies d'autres étiologies telles que la consommation excessive d'alcool et la surconsommation d'aliments gras et sucrés. La prévalence des cas de CHC induits par l'obésité et les anomalies métaboliques associées augmente régulièrement, en particulier dans le monde occidental. En conséquence, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a prévu qu'en 2030, plus d'un million de personnes mourront d'un cancer du foie. De plus, la survie globale tous stades confondus à 5 ans est de seulement 18 %. Une autre caractéristique du CHC repose sur l'âge moyen au diagnostic qui est très variable en fonction des régions du monde (44 ans en Afrique, 70 ans en France). En France, nous devons donc composer avec une population âgée présentant des comorbidités et une fragilité dont il est indispensable de tenir compte.

Stadification

Afin de choisir le traitement le plus approprié pour un patient donné, il est capital de pouvoir disposer de certains éléments indispensables et de présenter le dossier du patient dans une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) à laquelle participe au minimum, des hépatologues, des oncologues, des radiologues interventionnels et des chirurgiens hépatiques qui sont dans l'idéal formés à la transplantation hépatique.

Les éléments indispensables à la présentation en RCP permettront de définir le traitement de première intention le plus approprié selon l'algorithme de la BCLC ou celui du thésaurus national de cancérologie digestive (figure 1). À la différence de ce qui a pu être fait longtemps, le traitement de seconde ligne ne doit pas forcément être moins curatif que celui de première ligne. Il est donc important de présenter régulièrement les dossiers des malades en RCP afin de ne pas omettre une solution plus curative que celle envisagée initialement (transplantation après Chimio Embolisation Lipiodolée (CEL) ou résection chirurgicale ; thermo-ablation percutanée après CEL ou Radioembolisation (REL) ; etc.).

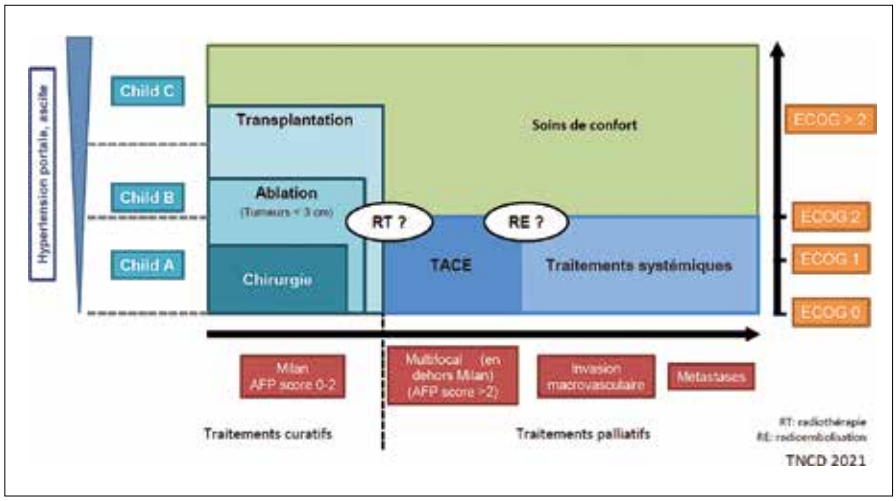
Les éléments indispensables à la présentation en RCP tiennent compte de 3 dimensions des malades :

Hépatopathie sous-jacente

Il est indispensable de déterminer si le patient présente une cirrhose/ fibrose avancée ou l'absence d'hépatopathie sous-jacente. Cela nécessite parfois la réalisation d'une biopsie hépatique en foie non tumoral. Si elle n'est pas déjà connue, la cause de l'hépatopathie sous-jacente doit être recherchée puis traitée selon les recommandations en vigueur.

Un bilan à la recherche de signes d'insuffisance hépatocellulaire et

Figure 1 : Algorithme thérapeutique du thésaurus national de cancérologie digestive



d'hypertension portale est ensuite nécessaire. Il comprend un bilan clinique (encéphalopathie hépatique, ascite, ictère), un bilan biologique (NFS, plaquettes, iono, urée, créat, TP, INR, albuminémie, bilirubine totale et conjuguée, ASAT, ALAT, GGT, PAL), et un bilan endoscopique (EOGD). L'ensemble de ces explorations permettront de classer le malade selon le score de Child-Pugh, le score de MELD, voire le score ALBI.

Caractéristiques tumorales

Une évaluation du nombre et de la taille des tumeurs présentant les caractéristiques radiologiques typiques de CHC est bien entendu indispensable mais la localisation de ces lésions est aussi indispensable. Il faut aussi tenir compte du nombre, de la taille et de la localisation des lésions atypiques. Cette évaluation radiologique permettra aussi de savoir s'il existe une invasion vasculaire tumorale, une thrombose portale cruorique, des métastases extra-hépatiques. Elle nécessite la réalisation d'une imagerie en coupe avec injection de produit de contraste selon un protocole hépatique avec coupes thoraciques et abdominales.

Bien qu'étant un mauvais marqueur diagnostic, le dosage du taux sérique de l'alpha-fœtoprotéine reste un marqueur pronostic utile pour le choix de traitement des patients et l'évaluation de leur efficacité.

Enfin, la confirmation histologique de la nature exacte de la tumeur doit être apportée le plus souvent possible. C'est un principe élémentaire en oncologie et cela doit devenir le standard ce d'autant que les traitements du CHC se complexifient de plus en plus. En effet, la performance diagnostique des critères radiologiques de CHC n'est pas absolue.

État général et co-morbidités du patient

Comme précisé plus haut, la population française atteinte de CHC est une population âgée et donc comorbide. Il est donc indispensable d'évaluer l'état de fragilité des malades afin de déterminer s'ils peuvent tolérer le traitement envisagé. Les scores d'évaluation actuellement disponibles sont imparfaits (ECOG, score G8), ou très compliqués à réaliser en pratique courante (*Comprehensive geriatric assessment*). Le score le plus fréquemment utilisé reste donc l'état de performance du patient selon le score ECOG.

Quand et à qui proposer un traitement systémique ?

Selon l'algorithme thérapeutique du TNCD, le traitement systémique du CHC est réservé aux malades avec cirrhose compensée (Child ≤ B7, ALBI 1 ou 2), en bon état général (OMS 0 ou 1), présentant un CHC avec invasion vasculaire, et/ ou métastases extra-hépatiques ou au stade moins avancé ayant résisté à deux séances consécutives de traitement loco-régional intra-artériel.

Dans l'état actuel des connaissances, le traitement systémique ne peut pas se substituer au traitement intra-artériel qui permet une réponse objective dans environ 40 % des cas dans les séries internationales. La seule exception reconnue à cette règle, et avec seulement un grade d'avis d'expert, est la situation d'un CHC intra-hépatique très multi-focal (>15 tumeurs) disséminé dans l'ensemble du foie. On nomme ce stade le stade localement avancé pour lequel les traitements intra-artériels ont une efficacité très faible et une tolérance très médiocre avec un fort risque d'altération de la fonction hépatique sous-jacente.

Dans le cas particulier de l'attente de transplantation hépatique pour CHC avec impossibilité de poursuite des traitements intra-artériels (thrombose ou dissection de l'artère hépatique), de nombreuses séries rapportent l'utilisation d'inhibiteurs de tyrosine kinase qui ne semblent pas avoir entraîné de préjudice vis-à-vis du geste chirurgical ni du pronostic à moyen et long terme. L'utilisation d'inhibiteur des points de contrôle immunitaire est beaucoup plus incertaine mais devrait être étudiée plus sérieusement.

Jusqu'à ce jour, aucun traitement systémique n'a montré son intérêt en adjuvant ou néo-adjuvant des traitements chirurgicaux, ablatifs ou intra-artériels. Cependant, de nombreux essais thérapeutiques randomisés ont été menés ces dernières années et devraient permettre d'identifier un groupe de malades chez qui ces traitements systémiques permettraient de diminuer le risque de récidive tumorale, voire d'augmenter leur efficacité.

Traitements systémiques actuellement disponibles

Les traitements systémiques disponibles pour le traitement du carcinome hépatocellulaire sont de deux types : les thérapies ciblées et les immunothérapies.

Thérapies ciblées

Compte tenu d'une carcinogenèse complexe du CHC, aucune thérapie ciblant une altération spécifique du CHC n'a pu être développée jusqu'à ce jour. Les thérapies ciblées actuellement utilisées dans le CHC ciblent la néo-angiogenèse tumorale (mécanisme commun à tous les cancers), plus ou moins d'autres cibles spécifiques de chaque molécule.

Quatre traitements anti-angiogéniques ont obtenu une autorisation de mise sur le marché et un remboursement dans l'indication du carcinome hépatocellulaire avancé sur cirrhose de Child A chez des patients en bon état général (ECOG<2) : le sorafenib, le regorafenib, le cabozantinib et le bevacizumab. Les trois premiers sont des inhibiteurs de tyrosine kinase et se prennent par voie orale. Le sorafenib a été validé en première ligne de traitement, le régorafenib en seconde ligne chez des malades tolérants au sorafénib mais progresseur et le cabozantinib en seconde ligne quel que soit le motif d'arrêt du sorafenib (intolérance ou progression). Ces inhibiteurs de tyrosines kinases présentent une tolérance médiocre amenant à la réduction de la dose, voire un arrêt fréquent du traitement. Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé visant le VEGF. Il est très bien toléré mais nécessite une administration par voie intraveineuse. Dans l'indication du CHC avancé, il se prescrit en combinaison avec l'atezolizumab (anti-PD-L1).

Immunothérapie

Le principe de l'immunothérapie est de réveiller le système immunitaire du patient pour que celui-ci détruise le cancer qui devrait être reconnu comme étranger à l'organisme hôte. Le carcinome hépatocellulaire se développant dans un contexte d'inflammation chronique, il est un prototype de cancer dans lequel l'immunothérapie devrait fonctionner. Cependant, cette inflammation chronique s'associe à une immuno-tolérance permettant au pathogène de résider dans le foie pendant des décennies. C'est sans doute en partie pour cela que de nombreux essais thérapeutiques ont échoué à montrer un bénéfice de l'immunothérapie en monothérapie par rapport au traitement standard par sorafenib.

L'atezolizumab (anti-PD-L1) en association au bevacizumab a finalement montré sa supériorité par rapport au sorafenib. Outre la médiane de survie significativement augmentée (19,2 *vs.* 13,4 mois), la qualité de vie était significativement meilleure avec la combinaison atezolizumab + bevacizumab. Ceci a amené à une AMM et un remboursement de ce traitement dans l'indication du CHC avancé sur cirrhose de Child A chez les patients en bon état général.

Séquences thérapeutiques

Depuis l'autorisation de l'Atezolizumab + bevacizumab, cette combinaison est le standard de traitement de première ligne du CHC avancé. Compte tenu d'une meilleure efficacité et une meilleure tolérance, ce traitement doit être préféré au sorafenib. En cas de contre-indication à l'utilisation de l'association atezolizumab + bevacizumab, il est possible d'utiliser le sorafenib.

Après une progression tumorale ou une intolérance à l'atezolizumab + bevacizumab, aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité et des essais thérapeutiques sont en cours. Cependant, en attendant les preuves scientifiques, il est licite d'utiliser les inhibiteurs de tyrosines kinase précédemment utilisés dans le CHC avancé en première et en seconde ligne. Il n'existe aucun argument scientifique solide pour favoriser tel ou tel traitement et les recommandations des sociétés savantes divergent sur ce point.

Perspectives thérapeutiques à court terme

De nouvelles combinaisons thérapeutiques pourraient rapidement s'associer à l'arsenal décrit ci-dessus. En effet, les premiers résultats de l'étude comparant le sorafénib à la combinaison atezulizumab et cabozantinib sont positifs sur la survie sans progression mais n'atteignent pas la significativité en terme de survie globale (communication ESMO Asia). De même, un communiqué de presse signale la positivité de l'étude comparant le sorafenib à l'association du tremelilumab (anti-CTLA4) au durvalumab (anti-PD-L1), mais sans connaître les détails de cette étude qui sera présentée en communication à l'ASCO GI en janvier 2022. Les résultats d'autres études de phase 3 devraient aussi être communiquées dans les mois à venir, venant multiplier les possibilités thérapeutiques du CHC avancé. La question pourrait donc devenir *quels sont les critères de choix du traitement pour un patient donné ?*

Bilan pré-thérapeutique

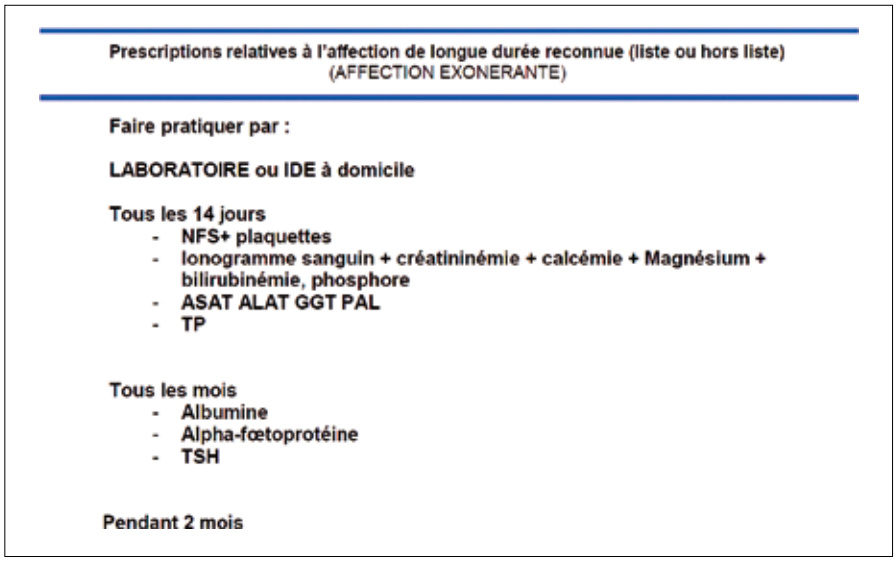
Avant d'initier un traitement systémique dans un contexte de carcinome hépatocellulaire, il est capital d'effectuer un bilan pré-thérapeutique ayant pour but de faire le point sur l'hépatopathie sous-jacente du patient, et de rechercher des contre-indications aux traitements disponibles. Le bilan radiologique doit comporter une imagerie en coupe thoraco-abdomino-pelvienne récente (< 3 mois). L'imagerie cérébrale et la scintigraphie osseuse ne sont pas systématiques et ne doivent être prescrites qu'en cas de symptomatologie évocatrice. La TEP TDM au 18FDG ou à la fluoro-choline n'a pour le moment pas sa place dans le bilan pré-thérapeutique standard du CHC avancé.

Quel que soit le traitement envisagé, ce bilan comportera la réalisation d'une endoscopie digestive haute à la recherche de varices œsophagiennes nécessitant un traitement préventif (datant de moins de 6 mois pour le traitement à base de bevacizumab), un bilan biologique (NFS, plaquettes, iono, urée, créat, TP, INR, albuminémie, bilirubine totale et conjuguée, ASAT, ALAT, GGT, PAL) permettant l'évaluation du score de Child et du score de MELD. Il convient aussi d'évaluer la fonction thyroïdienne qui est souvent perturbée par les traitements systémiques du CHC quel que soit leur type. Un dosage du taux sérique d'alpha-fœtoprotéine doit être fait afin de servir de valeur de référence permettant d'orienter sur l'efficacité ou l'inefficacité du traitement.

Pour les inhibiteurs de tyrosines kinases, il est théoriquement requis de faire un électrocardiogramme et il est parfois utile de faire pratiquer une échocardiographie pour évaluer la fonction cardiaque.

Pour l'association atezolizumab + bevacizumab, il est nécessaire d'évaluer la présence d'une protéinurie qui pourrait contre-indiquer le bevacizumab. De plus, compte tenu des effets secondaires immuno-médiés, il est recommandé de doser les CPK, la troponine et les BNP avant tout traitement afin d'avoir une valeur de référence. En cas de doute sur une maladie auto-immune préexistante, il ne faut pas hésiter à prendre avis auprès d'un interniste afin de ne pas contre-indiquer à tort le traitement.

Figure 2 : Ordonnance type de surveillance biologique des inhibiteurs de tyrosines kinases



Prescriptions relatives à l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

Faire pratiquer par :

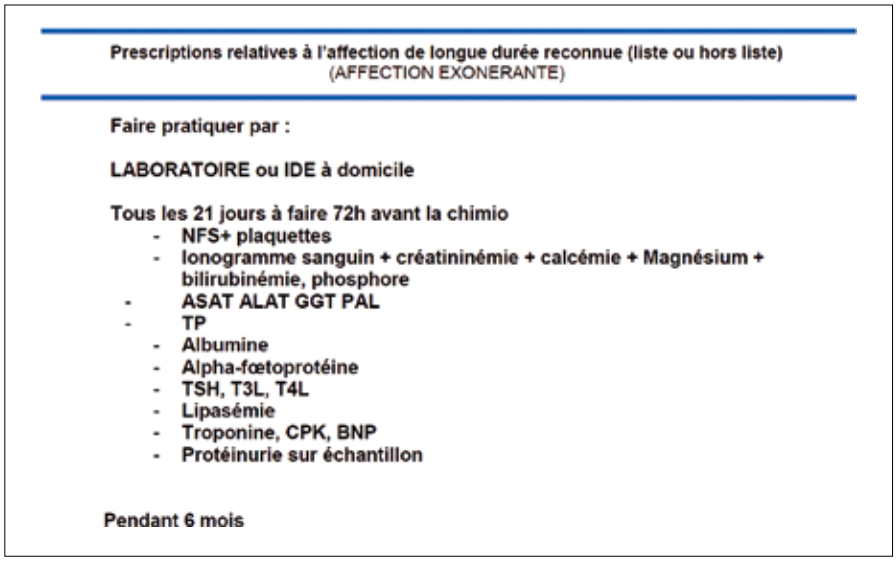
LABORATOIRE ou IDE à domicile

Tous les 14 jours
- NFS+ plaquettes
- Ionogramme sanguin + créatininémie + calcémie + Magnésium + bilirubinémie, phosphore
- ASAT ALAT GGT PAL
- TP

Tous les mois
- Albumine
- Alpha-fœtoprotéine
- TSH

Pendant 2 mois

Figure 3 : Ordonnance type de surveillance biologique de l'immunothérapie



Prescriptions relatives à l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

Faire pratiquer par :

LABORATOIRE ou IDE à domicile

Tous les 21 jours à faire 72h avant la chimio
- NFS+ plaquettes
- Ionogramme sanguin + créatininémie + calcémie + Magnésium + bilirubinémie, phosphore
- ASAT ALAT GGT PAL
- TP
- Albumine
- Alpha-fœtoprotéine
- TSH, T3L, T4L
- Lipasémie
- Troponine, CPK, BNP
- Protéinurie sur échantillon

Pendant 6 mois

Modalité de suivi des malades sous traitement systémique

Évaluation de la tolérance

L'évaluation de la tolérance du traitement est indispensable. Les effets secondaires des inhibiteurs de tyrosines kinases sont précoces et nécessitent donc une évaluation clinique entre 2 et 4 semaines d'utilisation afin d'adapter la dose du traitement. Un bilan biologique standard simple sera réalisé tous les 14 jours en début de traitement pour ne pas omettre une toxicité hépatique précoce (figure 2).

Pour la combinaison atezolizumab + bevacizumab, il est nécessaire de rechercher des signes souvent discrets d'effet secondaire immuno-médié comme des lésions cutanées, des arthralgies, des myalgies, une diarrhée, une légère dyspnée... Au moindre doute, il est important de faire appel au spécialiste concerné pour faire le bilan de cette toxicité. De plus un bilan biologique sera effectué avant chaque injection qui ont lieu toutes les 3 semaines (figure 3). Il faut être vigilant à l'hyponatrémie que l'on considère presque physiologique chez les patients cirrhotiques alors qu'elle peut être le signe d'un hypophysite avec insuffisance cortico-surrénalienne.

Évaluation de l'efficacité

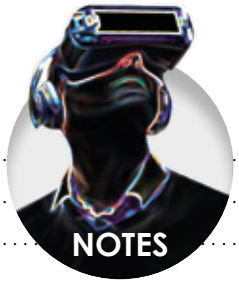
L'évaluation de l'efficacité du traitement se fait par contrôle de l'imagerie en coupe tous les 2 à 3 mois. Cette évaluation doit se faire selon les critères mRECIST ne tenant compte que de la partie viable de la tumeur. Elle doit être comparée à l'imagerie faite avant le début du traitement systémique ou comparée à l'imagerie ayant retrouvé la meilleure réponse anti-tumorale (NADIR). Cette évaluation permettra d'indiquer une poursuite du traitement (réponse complète, réponse partielle ou stabilité) ou son changement pour une ligne ultérieure en cas de progression tumorale. L'évaluation RECIST sera bien sûr pondérée par l'importance du volume tumoral considéré, la tolérance au traitement et le nombre de lignes thérapeutiques encore faisable chez le patient.

En conclusion, le traitement systémique du carcinome hépatocellulaire a beaucoup changé avec l'arrivée de la combinaison atezolizumab + bevacizumab. Cette nouvelle thérapeutique nécessite de se former à la toxicité de ces traitements et notamment aux toxicités immuno-médiées avec un réseau de référents spécialisés dans la gestion de ces toxicités dans chaque spécialité. La place des inhibiteurs de tyrosines kinases en seconde ligne après atezolizumab + bevacizumab reste à définir par des études qui sont en cours. Les traitements systémiques du CHC sont réservés au stade avancé de la maladie chez des malades avec cirrhose de Child A en bon état général. Aux stades plus précoce de la maladie, de nombreux essais sont en cours pour définir la place de ces traitement en adjuvant et/ou néo-adjuvant.

5

Les cinq points forts

- En occident, le CHC atteint souvent des patients âgés avec comorbidités compliquant la prise en charge thérapeutique.
- La décision thérapeutique sera prise en RCP après évaluation de l'état général du patient, du bilan de l'hépatopathie et d'une évaluation tumorale récente (< 3 mois).
- Les traitements systémiques incluant de l'immunothérapie sont mieux tolérés et plus efficaces que les inhibiteurs de tyrosine kinase en monothérapie. L'association atezolizumab/bevacizumab est recommandée en première ligne.
- Le dépistage des toxicités spécifiques des thérapies systémiques nécessite une vigilance accrue pour leur prise en charge précoce.
- L'évaluation de l'efficacité thérapeutique doit se faire par imagerie en coupe selon les critères mRECIST.


NOTES

Immunothérapie dans les cancers colo-rectaux avec instabilité des microsatellites (MSI+)

Thierry ANDRÉ

Service d'oncologie digestive - Hôpital Saint Antoine - 184 rue du Faubourg Saint Antoine - 75012 PARIS

thierry.andre@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les indications et les modalités de recherche d'une instabilité des microsatellites (MSI) dans les cancers digestifs
- Connaître les résultats de l'immunothérapie dans les cancers digestifs MSI+
- Connaître les indications validées
- Connaître les facteurs prédictifs de réponse

LIENS D'INTÉRÊTS

Amgen ; Astellas Pharma ; AstraZeneca ; Bristol-Myers Squibb ; Gritstone Oncology ; GlaxoSmithKline ; Haliodx ; Kaleido Biosciences ; Merck & Co. ; Inc. ; Pierre Fabre ; Roche/Ventana ; Sanofi ; Seagen ; Servier et Transgène.

MOTS-CLÉS

Cancers colorectaux, inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, instabilité micro-satellitaire

ABRÉVIATIONS

Cancers colo-rectaux (CCR)
Cancers colo-rectaux (CCRm)
Instabilité micro-satellitaire : MSI
deficient Mismatch Repair : dMMR
procient Mismatch Repair : pMMR
Inhibiteurs de point de contrôle immunitaires : ICIs
Polymerase Chain reaction : PCR
Immunohistochimie : IHC
Next-Generation Sequencing : NGS
Autorisation de mise sur le marché : AMM

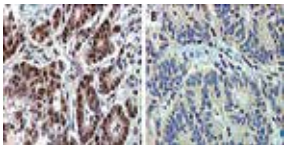
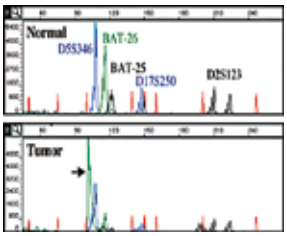
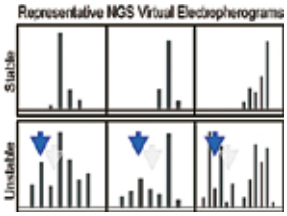
Introduction

Le phénotype d'instabilité des microsatellites avec déficience du système de réparation du mésappariement de l'ADN (MSI/dMMR) est observé dans environ 15-18 % des cancers colo-rectaux de stade II, 9-10 % des cas de stade III et 4-5 % des cas de stade IV (1-4). Le statut MSI/dMMR est un marqueur de pronostic favorable au stade II, sa valeur pronostique étant plus controversée en cas de stade III et IV (2-4). Le traitement standard du cancer du côlon MSI/dMMR de stade II et III est la résection chirurgicale de la tumeur primitive, suivie d'une chimiothérapie adjuvante associant fluoropyrimidine et oxaliplatine pour les cas au stade III (2,3). Les CCR de stade IV MSI/dMMR ont un plus mauvais pronostic que ceux Micro-Satellite Stable sans anomalie du système de réparation du mésappariement de l'ADN (pMMR) en raison d'une moindre efficacité des traitements standards (4).

L'immunothérapie, par inhibiteurs de point de contrôle immunitaires (ICI), a révolutionné la prise en charge des patients atteints de certains cancers métastatiques ou très avancés. Certaines cellules cancéreuses expriment le récepteur PD1 qui se lie à des récepteurs de surface PDL1 des lymphocytes cytotoxiques et ainsi les piègent et les endorment. Au lieu de cibler directement les cellules cancéreuses comme c'est le cas de la chimiothérapie, des thérapies ciblées ou de la radiothérapie, les ICI ciblent le système immunitaire du malade, dont ils lèvent les freins pour que certaines cellules du système immunitaire (lymphocytes T, cellules dendritiques principalement) puissent détruire les cellules cancéreuses. Les lymphocytes T cytotoxiques peuvent en effet reconnaître les cellules cancéreuses à leurs marqueurs de surfaces spécifiques et les éliminer. La neutralisation de CTLA-4 par un anticorps *anti-CTLA4)* accroît l'activation des lymphocytes T (signal de co-stimulation par le complexe majeur d'histocompatibilité). Cette nouvelle approche a été un changement global de paradigme avec des applications cliniques majeures dans le mélanome, le cancer du poumon, les cancers du rein et de la vessie. Dans les cancers colo-rectaux à un stade métastatique (CCRm), cette stratégie était jusqu'à présent en échec.

Environ 5 % des patients atteint de CCR, de cancer de l'intestin grêle ou œso-gastrique, et plus rarement pour les autres cancers digestifs, ont des tumeurs MSI/dMMR. Le statut MSI/dMMR est facile à déterminer en analysant un fragment de tumeur par immunohistochimie ou technique de biologie moléculaire de type Polymerase Chain reaction (PCR). Ces tumeurs MSI/dMMR sont particulières avec, dans la grande majorité des cas, une réaction importante du système immunitaire dont témoigne l'infiltration lymphocytaire mais qui n'arrive cependant pas à enrayer la progression de la maladie métastatique. Pour ces patients avec cancer MSI/dMMR, l'immunothérapie par ICI est très efficace et modifie radicalement la prise en charge (5-7).

Tableau 1 : Détermination du statut d'instabilité microsatellitaire et de deficient Mismatch Repair (MSI/dMMR)

Type d'Analyse	Mesure et Classification	Considérations
Immunohistochimie 	• Anticorps pour détecter protéines MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2 ; score visuel • dMMR = perte d'une de ces protéines par Immunohistochimie	• Guideline-recommande idéalement de confirmer par PCR (93-97 % de concordance avec PCR) • IHC utile pour screener Lynch Syndrome
Polymerase Chain Reaction (PCR) 	• 2 panels de référence : - **Bethesda** : BAT25 et BAT26 (mononucleotide); D5S346, D2S123, D17S250 (dinucleotide) - **Promega** : BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR-27 (mononucleotide) • Le phénotype est MSI, lorsqu'au moins deux marqueurs sont instables par comparaison au tissu sain ou lorsqu'au moins trois marqueurs sont instables en l'absence de tissu sain	• Guideline-recommande idéalement de confirmer par immunohistochimie (> 93-97 % concordance avec IHC)
Next Genomic sequencing (NGS) 	• Détermine le phénotype MSI et ou le taux de mutation (charge mutationnelle) • MSI est déterminé par un nombre de marqueurs analysés	• En développement • Potentiel d'offrir un séquençage en une étape pour les autres mutations usuelles (ie, BRAF and RAS and HER2 amplification et beaucoup d'autre gènes)

Comment faire le diagnostic de tumeur MSI/dMMR (tableau 1) ?

Les directives actuelles recommandent de déterminer le statut MMR devant tout CCR quel qu'en soit le stade (8-10).

Le phénotype (MSI/dMMR) est caractérisé par une hétérogénéité de longueur de séquences d'ADN répétées non codantes. Il traduit une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN codé par les gènes MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. Un dysfonctionnement de ces gênes aboutit à une hypermutabilité dont l'instabilité microsatellite est le reflet.

L'instabilité des microsatellites (MSI) est ainsi un phénotype tumoral lié soit à l'inactivation du système de réparation des mésappariements de l'ADN de nature sporadique (méthylation du promoteur du gène MLH1 inhibant son expression), soit à une anomalie génétique héréditaire dans le syndrome de Lynch des gènes (mutation germinale de MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2) (8).

En complément des tests somatiques recherchant une déficience du système MMR, il est ainsi nécessaire, dans certains cas, de mettre en œuvre une recherche de méthylation du promoteur du gène MLH1, précédée éventuellement d'une recherche de mutation du gène *BRAF*^{V600E}, avant de préconiser l'orientation vers une consultation d'oncogénétique.

En effet, en cas de méthylation du promoteur de MLH1 et ou de mutation de *BRAF*^{V600E}, le cancer est sporadique, et il n'est pas nécessaire d'orienter le patient en consultation d'oncogénétique.

Dans les autres cas (perte de MSH2 et/ou de MSH6 ou perte de MLH1 et/ou PMS2 non hypermethylé et/ou sans mutation de *BRAF*^{V600E}), le patient doit être orienté vers une consultation d'oncogénétique.

Deux techniques sont couramment utilisées pour identifier les tumeurs instables génétiquement: l'immunohistochimie et la biologie moléculaire (PCR). L'immunohistochimie recherche, sur des lames issues de prélèvements histologiques, l'absence d'expression des protéines issues de l'expression des gènes MSH1, MLH1, PMS2, MLH6. Les protéines du système MMR forment des hétérodimères fonctionnels : MLH1 avec PMS2 et MSH2 avec HMSH6 (8). Ainsi, l'extinction de MLH1 va de pair avec une perte d'expression de PMS2 et celle de MSH2 avec une perte d'expression de MSH6. Il existe cependant de rares cas de perte d'expression isolée de MSH6 ou de PMS2, cas typiquement associés à la présence de la mutation constitutionnelle du gène correspondant. L'immunohistochimie a pour intérêt d'être une technique facilement accessible. Cependant, elle ne prend pas en compte les mutations entraînant des altérations qualitatives du fonctionnement des protéines qui sont rares. La recherche d'instabilité microsatellite par PCR nécessite que le prélèvement histologique analysé présente suffisamment de cellules tumorales pour en extraire de l'ADN tumoral. Aucune de ces techniques n'est sensible à 100 % et les deux ont une concordance élevée (90-97 %) (8,9). La recherche d'une instabilité micro-satellitaire par PCR est une technique standardisée qui reste un peu plus coûteuse. Elle est basée sur l'utilisation de panels de microsatellites

(5 en Europe dit Pentaplex). Elle ne cible pas directement le gène délétère, mais rend compte des conséquences génomiques de la perte de fonction des protéines MMR. Le phénotype est dit MSI lorsqu'au moins deux marqueurs sont instables par comparaison au tissu sain ou lorsqu'au moins trois marqueurs sont instables en l'absence de tissu sain (8). Les recommandations de l'*European Society of Medical Oncology* sont d'utiliser en première intention l'immunohistochimie pour déterminer le statut MMR avec les 4 protéines hMSH1, hMSH2, hMSH6 et PMS2 (10). En cas de doute ou si une seule protéine est perdue, il est indispensable de faire la technique PCR pour confirmer ou infirmer le phénotype MSI. En cas de discordance entre les 2 techniques, ce qui est rare, il est recommandé d'avoir l'expertise d'équipes d'experts pour conclure (8). Le *Next-Generation Sequencing* (NGS) est une technique en cours de développement pour le diagnostic de tumeur MSI, qui n'est pas actuellement recommandée mais est une technique d'avenir (11).

Ainsi devant tout CCR MSI/dMM, un syndrome de Lynch doit être recherché car cela a des conséquences, non seulement pour le patient, mais aussi pour sa famille. La généralisation de la détermination du statut MSI/dMMR permet de mieux diagnostiquer les syndromes de Lynch, et ainsi mieux prévenir, grâce à une surveillance étroite, les cancers chez les patients porteurs d'une mutation germinale.

Les preuves de concepts de l'efficacité par les études de phase 1/2

Le phénotype MSI et ou/avec déficience du système Mismatch Repair (dMMR) est un facteur prédictif majeur de l'efficacité des ICI dans le traitement du CCRm (5-7).

Après des résultats décevants dans les premières études de phase I pour les patients avec un CCRm, les ICI par anticorps anti-PD1 essentiellement (pembrolizumab, nivolumab ou dorsalilumab) en monothérapie ou associé à un anti-CTL4 (ipilimumab) ont été développés avec succès dans la population des CCRm MSI/dMMR en progression après traitement standard (6,12-14).

La sélection pour l'inclusion des patients au sein des études a été faite par un test en immunohistochimie et/ ou de biologie moléculaire (PCR). Les résultats des essais pour patients avec CCRm MSI/dMMR sont présentés dans le tableau 2. Les anti-PD1 ± anti-CTL4 ont fait preuve d'une efficacité clinique chez les patients atteints de CCRm (MSI/dMMR) prétraités par chimiothérapie ± thérapie ciblée (5,12-15). Les taux de réponse objective en évaluation RECIST1.1 vont de 28 % à 69 %, et les taux de survie sans progression (SSP) à 2 ou 3 ans de 37 % à 60 %.

Tableau 2 : Immune checkpoint inhibiteurs (Anti-PD1± anti-CTLA4) et cancer colorectal MSI/dMMR

	Traitement systémique précédent	N	CR (%)	PR (%)	SD (%)	PD (%)	NE (%)	1-an SSP (%)	1-an SG (%)	2* ou 3**-an SSP (%)	2* ou 3**--an SG (%)	Médiane de suivi (mois)
Keynote-016 [6]												
Pembrolizumab	≥ 1	28	11	46	32	4	7	-	-	-	-	8.7
Keynote-164 [13]												
Pembrolizumab, cohorte A	≥ 2	61	3	30	18	46	3	34	72	42*	55*	31
Pembrolizumab, cohorte B	≥ 1	63	8	25	24	40	3	41	76	37*	63*	24
Keynote-177 [18, 22]												
Pembrolizumab	0	153	13.1	32	19.6	29.4	5.9	55	78	42**	61**	44.5
Chimiothérapie ±bevacizumab ou cetuximab		154	3.9	29.2	42.2	12.3	12.3	38	74	11**	50**	44.4
CheckMate-142 [15, 16, 23]												
Nivolumab	≥ 1	74	9	24	31	31	5	44	73	-	-	21
Nivolumab + Ipilimumab	≥ 1	119	13	52	21	12	2	71	85	60**	71.4**	50.9
Nivolumab + Ipilimumab	0	45	13	56	16	13	2	77	83	74*	79*	29.0
NIPICOL [17]												
Nivolumab + Ipilimumab	≥ 2	57	19	40	30	5	3	73	84	-	-	18.1
GARNET [18]												
Dostarlimab	≥ 1	69	36		-	-	-	-	-	-	-	-

CR : Réponse Complète ; PR : Réponse Partielle ; SD : Maladie Stable ; PD : Maladie progressive ; NE : Non évaluable ; SSP : Survie sans Progression ; SG : Survie Globale

Les résultats d'essais de phase 2 ont permis au pembrolizumab d'obtenir l'approbation de mise sur le marché (AMM) dans les CCRm MSI/dMMR réfractaires aux traitements standards, aux États-Unis dès 2017 (6,7,13). Le nivolumab ± associé à de faibles doses d'ipilimumab a obtenu l'AMM aux États-Unis en 2018 et en Europe en 2021 dans la même indication, grâce aux résultats de l'étude Checkmate 142 (12,15-17). Le schéma utilisé était : nivolumab (3mg/kg toutes les 3 semaines pour les 4 premiers cycles puis 3 mg/kg toutes les 2 semaines) et ipilimumab (1 mg/kg toutes les 3 semaines uniquement pour les 4 premiers cycles). Dans cette étude, avec 51 mois de suivi médian, le taux de survie globale et de survie sans progression à 4 ans étaient respectivement de 70,5 % et 53 %, les médianes n'étant pas atteintes, chez les patients ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieure, avec certains patients en réponse complète (16-17). Avec, le plus souvent, un suivi prolongé les résultats de ces études non randomisées sont impressionnants (tableau 2).

La preuve grâce à une étude de phase III : l'étude Keynote 177

Il fallait une phase III pour espérer une AMM en Europe en première ligne. L'essai KEYNOTE-177, présenté en session plénière à l'*American Association of Clinical Oncology* (ASCO) et publié dans le *New England Journal of Medecine* à la fin de l'année 2020, a évalué en première ligne l'intérêt du pembrolizumab dans une population de patients avec CCRm MSI/dMMR (18). Trois cent sept patients ont été randomisés (1/1) entre le pembrolizumab (toutes les 3 semaines pendant 2 ans ou jusqu'à progression ou toxicité inacceptable) et le traitement de référence (chimiothérapie par fluoropyrimidines avec oxaliplatine ou irinotecan ± bévacizumab ou cétuximab). L'objectif principal reposait sur deux co-critères : la survie sans progression et la survie globale. Avec une médiane de suivi de 32,4 mois, le pembrolizumab permettait un doublement de la médiane de survie sans progression (16,5 *vs.* 8,2 mois ; HR=0,60 [0,45-0,80] ; p =0,002). À 24 mois de la randomisation, 48,3 % des patients sous pembrolizumab n'avaient pas progressé et ont pu arrêter tout traitement *versus* 18,6 % pour ceux traités par chimiothérapie (18). Il est important de noter que la progression de la maladie à la première évaluation, a été observée chez 29,4 % des patients traités par pembrolizumab, contre 12,3 % par chimiothérapie. Trois raisons sont susceptibles d'expliquer ce taux de progression à la première évaluation sans que l'on puisse déterminer la part de chacune : 1/ la progression sous pembrolizumab en première ligne en rapport avec une résistance primaire 2/ Une erreur de diagnostic sur le statut MSI/dMMR (19) et 3/ le phénomène de pseudo-progression qui représente dans un travail récent jusqu'à 50 % des patients présentant une progression dans les 3 premiers mois de traitement de la maladie chez patients avec CCRm traités par ICI (20). Le profil de tolérance était plus favorable sous pembrolizumab, avec 22 % d'évènements indésirables de grade 3-4 imputable au pembrolizumab *versus* 66 % sous chimiothérapie. Une meilleure qualité de vie a été observée sous pembrolizumab, dont le schéma d'administration est plus simple et moins contraignant que celui des chimiothérapies conventionnelles (21). Dans une actualisation des résultats avec un suivi médian de 44,5 mois, le pembrolizumab *vs.* chimiothérapie est associé à une réduction de la mortalité (HR 0,74 [P=0,0359]). Cette réduction ne répondait pas aux critères pré-spécifiés de signification statistique, car cette étude avait 2 objectifs principaux et pour atteindre le seuil de signification le p devait être ≤ à 0.0246 (22). Le taux de passage effectif de la chimiothérapie aux thérapies anti-PD-1/PD-L1 en deuxième ligne (cross over) était de 60 %, ce qui peut en partie expliquer l'absence de significativité (22).

En première ligne, dans une étude de phase 2 évaluant l'association nivolumab et ipilimumab, selon le même schéma que celui précédemment cité (Checkmate 142), le taux de réponse était de 69 % avec un suivi médian de 22,4 mois, le taux de survie globale et de survie sans progression à 2 ans est respectivement de 74 % et 79 %, les médianes n'étant pas atteintes (23).

Quelles sont les autorisations de mise sur le marché en Europe ?

Le pembrolizumab vient, en janvier 2021, en Europe, d'obtenir son AMM en première ligne pour des patients avec CCRm MSI/dMMR et les négociations sont en cours au jour d'écriture de cet article, pour en fixer le prix en France.

Reste la problématique des patients avec CCRm MSI/dMMR qui n'auront pas reçu le traitement par anti-PD1 en première ligne, pour lesquels actuellement l'association nivolumab et ipilimumab a obtenu l'approbation de l'European Medecines Agency (EMA), mais pas, au jour d'écriture de cet article, l'accord de remboursement en France (15-16,22).

Nombreuses questions et une nouvelle prise en charge !

Concernant la prise en charge de ces patients avec CCRm traités par ICIs, nous avons beaucoup à apprendre car les évolutions et les toxicités sont différentes de celles sous chimiothérapies ± thérapies ciblées.

Les toxicités des ICIs sont radicalement différentes des toxicités des chimiothérapies et des thérapies ciblées, les toxicités étant immuno-induites. La toxicité des combinaisons anti-PD1 associée anti-CTL4 est supérieure à la toxicité des anti-PD1 seuls. La prise en charge de ces toxicités nécessitent un apprentissage et nécessite d'avoir un recours rapide à un/des avis spécialisé(s) et souvent multidisciplinaires. Les pseudo-progressions constatées sur les imageries d'évaluation ne sont pas rares. Dans une série de 123 patients avec CCRm MSI/dMMR traités par ICIs, il a été constaté une pseudo-progression chez 10 % des patients, soit 52 % (12/22) des progressions RECIST 1.1 dans les 3 premiers mois de traitement, la majorité des pseudo-progressions ayant été observées avec un anti-PD1 seul (20). L'évaluation avec critères immune RECIST (iRECIST) semble donc d'intérêt dans les 3 premiers mois de traitement. La pseudo-progression s'accompagne, dans la

grande majorité des cas, d'une amélioration clinique (moins de douleurs, prise de poids) avec diminution de l'ACE et du CA19.9, à prendre en compte ou non dans la décision de poursuivre le traitement (20).

Le rôle de la chirurgie pour les patients atteints de mCRC MSI/dMMR traités par ICI reste à mieux définir. Plusieurs scénarios doivent être analysés : i) chirurgie des métastases pour les patients présentant une maladie métastatique résécable MSI/dMMR (c'est-à-dire quelle est la meilleure stratégie thérapeutique entre la métastasectomie et l'immunothérapie ?) ; ii) chirurgie de/des masses résiduelles chez les patients répondant aux ICI ; iii) chirurgie des métastases pour les patients présentant une progression de la maladie limitée à un seul site. Ces questions se posent actuellement en réunion de concertation pluridisciplinaire, car le nombre de patients avec CCRm MSI/dMMR traités par ICI augmente de façon importante. Une étude rétrospective, chez des patients avec CCRm MSI/dMMR, suggère que les lésions radiographiques résiduelles peuvent ne pas nécessiter de résection systématique après une réponse à un traitement à base d'ICI. En effet, les masses métastatiques résiduelles reséquées étaient en réponse histologique complète chez 13 patients sur 14 (24). Des études plus importantes sont justifiées pour évaluer cela, les biais étant nombreux dans cette étude rétrospective (24). Des publications suggèrent que les glandes surrénales pourraient, dans le mélanome et dans d'autres cancers, parfois être des sanctuaires de cellules cancéreuses traitées par l'ICI, (25). Notre groupe a récemment rapporté une série de 5 patients avec CRCm avec plusieurs sites metastatiques MSI/dMMR traités par ICI, qui ont connu une progression de la maladie limitée à une glande surrénale (26). L'existence de réponses dissociées chez les patients atteints d'un cancer traité par ICI suggère l'importance de leur prise en charge multidisciplinaire. Le rapport bénéfice/risque de l'exérèse chirurgicale de lésion(s) résiduelle(s) post- traitement par ICI doit être discuté au cas par cas. Il est parfois nécessaire de faire appel à des traitements locaux (chirurgie, destruction par radio-fréquence, radiothérapie) pour les patients présentant des réponses dissociées. On a beaucoup à apprendre ! La stratégie médico-chirurgicale de prise en charge des patients traités par ICI est différente de la stratégie de celle avec la chimiothérapie ± thérapie ciblées et l'expérience et les futures études permettront de mieux définir la place de la chirurgie.

Questions posées par les études en cours dans le CCRm MSI/dMMR ?

Pour les patients avec CRCm MSI/dMMR, les données de l'étude de phase III CA209-8HW (NCT04008030) et de l'étude de phase III COMMIT (NCT02997228) sont attendues pour essayer d'améliorer les résultats des ICI en première ligne. L'essai COMMIT, évalue un anti-corps anti-PDL1, l'atezolizumab. Il compare un traitement standard par mFOLFOX6 plus bevacizumab + atezolizumab versus l'atezolizumab seul. L'essai CA209-8HW (NCT04008030) compare, dans un essai randomisé à 3 bras le nivolumab *vs*. nivolumab + ipilimumab *vs*. chimiothérapie ± thérapie ciblée et répondra à la question de la mono *versus* la combinaison.

Place des ICI en situation adjuvante ?

En situation adjuvante, un essai évalue le rôle de l'inhibition du PDL1 dans le cancer du côlon MSI/dMMR de stade III. Il s'agit d'un essai américain, l'essai Alliance A021502, qui évalue une chimiothérapie de type FOLFOX6m ± atezolizumab chez 720 patients atteints d'un cancer du côlon de stade III (NCT02912559). Dans le bras expérimental, les patients reçoivent 6 mois de FOLFOX6m adjuvant en même temps que l'atezolizumab, suivi de 6 mois supplémentaires d'atezolizumab en monothérapie. Le critère d'évaluation principal est la survie sans maladie. La survie globale et les effets indésirables seront les critères d'évaluation secondaires. Cet essai est en cours mais la France n'y participe pas et, à ce jour et à notre connaissance, aucun essai en situation adjuvante pour des patients avec CCR MSI/dMMR non métastatique resécable chirurgicalement n'est ouvert en France.

Et aux stades précoces de la maladie (CCR non métastatique) y a-t-il une efficacité des ICI en situation néo-adjuvante ?

L'inhibition néo-adjuvante des points de contrôle est une nouvelle approche prometteuse pour la prise en charge de certains mélanomes et cancers du poumon, et elle est également explorée pour d'autres cancers (27). Cette approche repose sur la capacité de l'ICI néo-adjuvante à induire une expansion des lymphocytes T, sur sa plus grande utilité aux stades précoces du cancer, lorsque la fonction des lymphocytes T est moins altérée, et sur son potentiel à réduire la taille de la tumeur avant la chirurgie.

Chez les patients avec tumeur MSI/dMMR, l'activité clinique majeure des ICI en situation métastatique a amené à évaluer ces traitements en situation néo-adjuvante dans le cancer du côlon. Ainsi, dans une étude de phase II, l'étude NICHE (28), les patients ont reçu un traitement pré-opératoire court (2 injections de nivolumab et une injection de ipilimumab). Avec cette combinaison, des réponses pathologiques majeures ont été observées sur la pièce opératoire de colectomie chez 19 des 20 patients traités, définies comme une tumeur résiduelle viable de moins de 10 % dont 12 réponses pathologiques complètes. Une deuxième étude récemment publiée rapporte les résultats d'un essai prospectif non comparatif de phase II portant sur le blocage néo-adjuvant de PD1 par toripalimab, un anti-corps anti-PD1 ± celocoxib pour les patients atteints de CCR MSI localement avancé (majorité de maladies T4 ou N2) (28). L'association du blocage de PD-1 à l'inhibition de la synthèse de PGE2 par le célécoxib, un inhibiteur sélectif de la COX-2, a permis d'inhiber davantage la croissance tumorale par rapport à la monothérapie par blocage de PD-1 dans des modèles de xénogreffes de cancer colorectal (29). Les patients ont reçu 6 injections intraveineuses de toripalimab (cycle de 14 jours) ± célécoxib, avant la résection chirurgicale. Les auteurs rapportent un taux impressionnant de réponse pathologique complète sur la

Tableau 3 : Deux type de cancer colo-rectaux

Paramètre génomique	CIN+	MSI (Instabilité Micro-satellite)
DNA ploïdie	Aneuploïde	Diploïde
18q, 17p, 5q 8p, 22q	Perte de matériel génétique Instabilité chromosomique	Pas de perte de matériel génétique Instabilité génétique
Mutation p53 et APC gènes	Fréquent	Rare
MMR system	Proficient MMR/MSS	Déficient MMR (hMSH2, hMLH1, hMSH6, hMSH3 altérations)/MSI
Mutations fréquentes	Mutation RAS fréquente	Mutation $BRAF^{V600E}$ 25%
origine	Sporadique ou Polypose Adénomateuse Familial	Sporadique ou syndrome de Lynch
Location	Plus fréquent colon gauche et rectum	Plus fréquent colon droit
Tumor burden **Nombre de mutations**	Faible charge mutationnelle Peu de néo-antigènes	Forte charge mutationnelle Beaucoup de néo-antigènes
Fréquence : **Localisé/métastatique**	85%/95%	15%/5% Pronostic moins bon au stade métastatique
Efficacité immune check point inhibiteur	Pas d'efficacité	Efficacité

pièce opératoire : 88 % avec toripalimab plus célécoxib, 65 % avec toripalimab seul. Malgré une augmentation numérique des réponses pathologiques complètes avec le célécoxib, il n'est pas possible de conclure sur l'intérêt du célécoxib. Ce traitement par toripalimab ± célécoxib a été associé à peu d'effets indésirables, et n'a pas retardé la chirurgie (30). Ces données ouvrent la porte à d'autres essais en situation néo-adjuvante. L'ère des traitements néo-adjuvants pour des tumeurs localisées a commencé dans le cancer du poumon et continue dans le cancer du côlon MSI/dMMR comme le montrent les résultats impressionnants de ces 2 études, avec l'espoir de pouvoir guérir certains cancers sans avoir recours à la chirurgie d'exérèse de la tumeur primitive. Ce rêve, qui paraissait totalement illusoire il y a quelques années, paraît maintenant réalisable chez certains patients avec CCR MSI/dMMR. La chirurgie de la tumeur primitive dans le CCR est toujours associée à une morbidité significative et à une détérioration de la qualité de vie par exemple, 38 % de morbidité et 2,8 % de mortalité dans les 3 mois pour une chirurgie du cancer du côlon du côté droit (31). Comme elle a été développée en situation néo-adjuvante dans le cancer du rectum localisé, une approche de type «watch-and-wait» pourrait être pertinente pour les patients atteints de CCR MSI/dMMR traités par ICI néo-adjuvant (32). Au-delà des patients atteints de cancer du rectum MSI/dMMR pour lesquels la préservation des organes est une question essentielle, le développement d'une telle stratégie pourrait être particulièrement importante pour les patients fragiles, d'autant plus que le phénotype MSI/dMMR est fréquemment associé à un âge avancé.

De nombreuses questions restent sans réponse dans cette situation néo-adjuvante. Quel est le meilleur schéma thérapeutique, agent anti-PD1 seul ou associé à un traitement anti-CTLA4 ? Quelle est la durée optimale du traitement et le délai avant la chirurgie ? Comment développer cette approche ? Comment s'assurer que la tumeur primaire est en réponse pathologique complète sans chirurgie ? Il n'est pas facile de construire des essais randomisés évaluant les approches de type «watch-and-wait». Avant les années 1980, le traitement primaire du cancer anal localisé était la chirurgie. Nigro et ses collègues ont montré il y a longtemps que la radio-chimiothérapie néoadjuvante par 5-fluorouracile et mitomycine C permettait d'obtenir une réponse pathologique complète, évitant ainsi le recours à la chirurgie. Pourtant, aucune étude de phase III n'a été menée pour valider cette stratégie pour le cancer anal localisé (33). Ceci est la démonstration qu'il n'est pas nécessaire d'avoir une étude randomisée pour changer le standard de soins. La morbidité de la chirurgie du cancer du côlon est plus faible que celle du cancer anal. Ainsi, Il sera très important de bien pondérer les risques de la chirurgie par rapport à ceux de l'ICI néo-adjuvant (effets indésirables, manque d'efficacité, étude médico-économique). Des études transrationnelles, visant à identifier et à valider des biomarqueurs prédictifs de la réponse à l'ICI chez les patients atteints de CCR MSI, sont attendues, de même que le développement d'outils capables de diagnostiquer une réponse pathologique complète sans exérèse de tumeur primitive.

Conclusion

Les ICI ont fait la preuve de leur efficacité pour les patients avec cancer colorectal mCRC MSI/dMMR, avec, aux États-Unis, des AMM quelle que soit la ligne de traitement. En Europe, deux AMM ont été délivrées : le pembrolizumab en première ligne et la combinaison nivolumab et ipilimumab au-delà de la première ligne, sans que les remboursements ne soient accordés au jour de l'écriture de cet article. De nombreuses questions restent en suspens pour la gestion clinique de ces patients. Des biomarqueurs prédictifs de la résistance aux ICI parmi les tumeurs MSI/dMMR sont nécessaires pour (i) choisir le meilleur traitement pour ces patients (anti-PD(L)1 en monothérapie ou associé

à un anti-CTLA4 ou à une chimiothérapie ± anti-PD(L)1), et (ii) développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les patients atteints de cancer colorectal MSI/dMMR qui ont progressé après un traitement par ICI en monothérapie. Le développement des ICI dans des contextes adjuvants et néoadjuvants est également d'un grand intérêt dans la population MSI/dMMR, d'autant plus qu'une proportion significative de ces patients sont porteurs du syndrome de Lynch, à haut risque de développer des cancers au cours de leur vie, et que les cancers MSI/dMMR sporadiques surviennent le plus fréquemment chez des patients âgés et fragiles.

Ainsi, il n'y a plus un seul type de CCR, mais deux maladies différentes (tableau 3). D'un côté, on distingue le CCR MSI/dMMR (5 % au stade métastatique/15 % au stade non métastatique) instable génétiquement, avec une forte charge mutationnelle et beaucoup de néo-antigènes où les ICI modifient radicalement la prise en charge. De l'autre côté, il existe le CCR avec une instabilité de type chromosomique (chromosomal instability : CIN+) et MSS (95 % au stade métastatique/85 % au stade non métastatique), aneuploïde, avec perte de matériel génétique, où les ICI n'ont pas encore fait leurs preuves.

Références

1. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, *et al*. Landscape of microsatellite instability across 39 cancer types. *JCO Precis Oncol.* 2017;2017:PO.17.00073. doi:10.1200/PO.17.00073.

2. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, *et al*. Defective Mismatch Repair As a Predictive Marker for Lack of Efficacy of Fluorouracil-Based Adjuvant Therapy in Colon Cancer. J Clin Oncol 2010 ;28:3219–3226.

3. Cohen R, Taieb J, Fiskum J, *et al*. Microsatellite Instability in Patients With Stage III Colon Cancer Receiving Fluoropyrimidine With or Without Oxaliplatin: An ACCENT Pooled Analysis of 12 Adjuvant Trials.J Clin Oncol. 2021;39(6):642-651.

4. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, *et al*. Mismatch Repair Status and BRAF Mutation Status in Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Pooled Analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS Studies. Clin Cancer Res 2014;20:5322–5330.

5. Cohen R, Colle R, Pudlarz T, *et al*. Immune Checkpoint Inhibition in Metastatic Colorectal Cancer Harboring Microsatellite Instability or Mismatch Repair Deficiency. Cancers (Basel) 2021;13(5):1149.

6. Le DT, Uram JN, Wang H, *et al*. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med. 2015; 372(26):2509-2520.

7. Le DT, Durham JN, Smith KN, *et al*. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017; 28; 357(6349):409-413.

8. Svrcek M, Lascols O, Cohen R, *et al*. MSI/MMR-deficient tumor diagnosis: Which standard for screening and for diagnosis? Diagnostic modalities for the colon and other sites: Differences between tumors. **Bull Cancer**. 2019;106(2):119-128.

9. Guyot D'Asnières De Salins A, Tachon G, Cohen R, *et al.* Efficacy of Anti-EGFR in Microsatellite Instability Metastatic Colorectal Cancer Depending on Sporadic or Familial Origin. ESMO Open. 2021;6(3):100120. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100120. Epub 2021 Apr 28.PMID: 33930657

10. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T, *et al*. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. Ann Oncol. 2019;30(8):1232-43.

11. Ratovomanana T, Cohen R, Svrcek M, *et al.* Performance of Next-Generation Sequencing for the Detection of Microsatellite Instability in Colorectal Cancer With Deficient DNA Mismatch Repair. Gastroenterology 2021;161:814–826.

12. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, *et al*. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability- high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2017; 18(9):1182-1191

13. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, *et al*. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164., J Clin Oncol, 2020, 38, 11-19.

14. Andre T, Berton D, Curigliano G, *et al*. Safety and Efficacy of Anti–PD-1 Antibody Dostarlimab in Patients (Pts) with Mismatch Repair-Deficient (DMMR) Solid Cancers: Results from GARNET Study. *J Clin Oncol* **2021**, *39*, 9–9, doi:10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.9.

15. Overman M, Lonardi S, Wong K, *et al*. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2018;36:773–9.

16. André T, Lonardi S, Wong K, *et al*. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. Annals of Oncology 2021, Abstract Number SO-27; supplement 3.

17. CohenR, Bennouna J, Meurisse A, *et al*. RECIST and iRECIST criteria for the evaluation of nivolumab plus ipilimumab in patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the GERCOR NIPICOL phase II study., J Immunother Cancer, 2020, 19(1):85.

18. Andre T, Shiu K-K, Kim TW, *et al*. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 Study. N Engl J Med 2020, 383(23):2207-2218.

19. Cohen R, Hain E, Buhard O, *et al*. Association of Primary Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Colorectal Cancer With Misdiagnosis of Microsatellite Instability or Mismatch Repair Deficiency Status. JAMA Oncol. 2018 1;5(4):551-555.

20. Colle R, Radzik A, Cohen R, *et al*. Pseudoprogression in patients treated with immune checkpoint inhibitors for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer . 2021 Feb;144:9-16.

21. Andre T, Amonkar M, Norquist JM, *et al.* Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Apr 1:S1470-2045(21)00064-4. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00064-4. Online ahead of print.

22. Andre T, Shiu K-K, Kim TW, *et al*. Final overall survival for the phase III KN177 study: Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* **2021**, *39*, Abstract 3500. Suppl

23. Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, *et al*. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. W. J Clin Oncol. 2021 Oct 12:JCO2101015. doi: 10.1200/JCO.21.01015. Online ahead of print

24. Ludford K, Cohen R, Svrcek M, *et al*. Pathological tumor response following immune checkpoint blockade for deficient mismatch repair advanced colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 2020; 113(2):208-211.

25. Nguyen MC, Shah MH, Liebner DA, *et al.* The Adrenal Gland as a Sanctuary Site of Metastases After Pembrolizumab Treatment: A Case Series. J Natl Compr Canc Netw. 2018;16:1279–83.

26. Cohen R, Jonchère V, De La Fouchardière C, *et al*. Adrenal gland as a sanctuary site for immunotherapy in patients with microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. J Immunother Cancer. 2021;9(2):e001903.

27. Versluis JM, Long GV, Blank CU. Learning from clinical trials of neoadjuvant checkpoint blockade. *Nat. Med.* **2020**, *26*, 475–484, doi:10.1038/s41591-020-0829-0.

28. Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, *et al*. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med* **2020**, doi:10.1038/s41591-020-0805-8.

29. Sinha P, Clements VK, Fulton AM, *et al*. Prostaglandin E2 Promotes Tumor 27 1 Progression by Inducing Myeloid-Derived Suppressor Cells. Cancer Res 2007; 67(9): 4507-13

30. Hu H, Kang L, Zhang J, *et al*. Neoadjuvant PD-1 blockade with toripalimab, with or without celecoxib, in mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high, locally advanced, colorectal cancer (PICC): a single-centre, parallel-group, non-comparative, randomised, phase 2 trial. Lancet Gastroenterology 2021. L Oct 21:S2468-1253(21)00348-4. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00348-4. Online ahead of print.

31. Predictors for Anastomotic Leak, Postoperative Complications, and Mortality After Right Colectomy for Cancer: Results From an International Snapshot Audit. Dis Colon Rectum. 2020;63(5):606-618.

32. André T, Cohen R. Immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer: dream and reality. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021 Oct 21:S2468-1253(21)00375-7. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00375-7. Online ahead of print.

33. Dee CD, Byrne JD, and Wo JY. Evolution of the Role of Radiotherapy for Anal Cancer. *Cancers* 2021, *13*(6), 1208; https://doi.org/10.3390/cancers13061208

5.

Les cinq points forts

- Le diagnostic de déficience **du système Mismach Repair (dMMR) et Micro-Satellite instable (MSI)** se fait par deux techniques de référence, l'immunohistochimie (IHC) et la biologie moléculaire (PCR), la concordance entre les 2 techniques étant de 90 à 97 %.
- En 1re ligne, chez des patients avec un cancer colo-rectal métastatique (CCRm) MSI/dMMR, le pembrolizumab *vs.* chimiothérapie ± thérapie(s) ciblée(s) améliore significativement la survie sans progression, le taux de réponse, la qualité de vie avec un meilleur profil de tolérance, mais sans augmentation significative de la survie globale.
- Le pembrolizumab a obtenu son autorisation de mise sur le marché en Europe en janvier 2021, en première ligne pour les patients avec CCRm MSI/dMMR.
- Dans le CCRm MSI/dMMR, le nivolumab (anticorps anti-PD1), associé avec l'ipilimumab (anticorps anti-CTLA4) en situation de résistance ou d'intolérance aux fluoropyrimidines, à l'oxaliplatine et à l'irinotécan ± thérapie(s) ciblée(s), a montré une amélioration du taux de réponse, de la survie sans progression et de la survie globale, autorisant la mise sur le marché (AMM) en Europe.
- Deux types de CCR sont caractérisés : le type MSI/dMMR (15 % tout stade et 5 % des cancers métastatiques) instable génétiquement, avec forte charge mutationnelle et beaucoup de néo-antigènes où les ICI modifient radicalement la prise en charge au stade métastatique, et le colo-rectal avec une instabilité de type chromosomique (chromosomal instability : CIN+) et MSS/pMMR (85 % tout stade et 95 % des cancers métastatiques), aneuploïde, avec perte de matériel génétique (perte d'hétérozygotie), où les ICI n'ont pas encore fait leurs preuves.

Consultation d'oncogénétique digestive : quand y penser ? Quelle utilité en pratique ?

Chrystelle COLAS

Service de génétique - Institut Curie - 25 rue d'Ulm - 75005 PARIS

chrystelle.colas@curie.fr

Remerciements au Dr Bruno Buecher et au Dr Marie Charlotte Villy du service de génétique de l'Institut Curie pour leur relecture.

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître le cadre légal et l'organisation du réseau de consultation d'oncogénétique
- Connaître les indications «digestives» d'une consultation d'oncogénétique
- Connaître les différentes étapes d'une consultation d'oncogénétique
- Connaître les principes de l'analyse moléculaire
- Connaître le principe du plan personnalisé de surveillance du patient et des apparentés

LIENS D'INTÉRÊTS

AstraZeneca ; Pfizer

MOTS-CLÉS

Consultation d'oncogénétique ; cancers digestifs ; prédisposition ; panels de gènes ; législation

Introduction

L'oncogénétique est le secteur de la génétique consacré aux cancers héréditaires. Les prédispositions héréditaires au cancer sont les maladies génétiques mendéliennes les plus fréquentes. La caractérisation de leurs bases génétiques et l'élaboration de protocoles de prise en charge médicale personnalisée représentent une des plus grandes avancées de la génétique et de la cancérologie au cours des vingt dernières années. Les cancers liés à ces prédispositions résultent d'altérations constitutionnelles ou germinales (le terme anglais étant « germline »), c'est-à-dire présentes dans toutes les cellules de l'organisme et transmissibles de génération en génération par opposition aux altérations tumorales. Les prédispositions héréditaires se transmettent le plus souvent selon un mode autosomique dominant ou plus rarement selon un mode autosomique récessif avec le plus souvent une pénétrance incomplète (c'est-à-dire que le risque de développer un cancer n'est pas de 100 %). Les altérations constitutionnelles à l'origine des prédispositions mendéliennes aux cancers ont le plus souvent pour effet de provoquer différents types d'instabilité génétique qui favorisent la survenue d'altérations somatiques secondaires dans la tumeur.

Les consultations d'oncogénétique

Organisation nationale

La France, sous l'égide de l'Institut national du cancer (INCa), a déployé un réseau de 148 sites de consultations d'oncogénétique bénéficiant de l'expertise de 26 laboratoires spécialisés en oncogénétique moléculaire ainsi que 17 réseaux régionaux ou interrégionaux d'aide au suivi des personnes prédisposées. Cette organisation nationale et ce maillage territorial permettent de garantir une expertise et une équité de prise en charge pour tous les patients (voir www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/oncogenetique). Le nombre de consultations pour les prédispositions digestives, en 2019, en France, était de 14 341 dont près de 5 000 pour des cas index. Ce chiffre est stable mais très en dessous de ceux concernant les prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire alors que le syndrome de Lynch est aussi fréquent en population que les prédispositions liées aux mutations des gènes *BRCA* (1).

La consultation d'oncogénétique en pratique

Lorsqu'une analyse constitutionnelle est envisagée, elle doit être faite, dans la mesure du possible, chez une personne atteinte de cancer. Ce premier patient analysé dans la famille est nommé "cas index". Cette première analyse est le plus souvent longue (4 à 6 mois, voire plus) même si des circuits urgents (6 semaines) existent, en cas d'enjeu thérapeutique notamment.

Lors de la première consultation, un arbre généalogique est tracé afin de préciser les antécédents familiaux. Il est indispensable de disposer des comptes rendus endoscopiques et anatomopathologiques du patient et, également, dans la mesure du possible, de ses apparentés atteints. Lors de ce premier contact, si les anté-

cédents personnels et ou familiaux le justifient, et après la signature d'un consentement éclairé, un prélèvement sanguin, et parfois un prélèvement salivaire associé, sont réalisés pour une analyse de l'ADN constitutionnel. Dans certaines situations des analyses tumorales complémentaires (comme une recherche d'instabilité des microsatellites par exemple) peuvent être prescrites avant ou en parallèle des analyses constitutionnelles.

Le patient est ensuite revu lors d'une seconde consultation pour la communication des résultats de l'analyse constitutionnelle. On distingue alors 2 situations :

- Lorsqu'une mutation constitutionnelle (que l'on appelle plutôt maintenant variant pathogène) est identifiée chez un cas index, cela permet dans un second temps de proposer une recherche ciblée de ce variant chez les apparentés indemnes ou atteints de cancer. Cette analyse est généralement plus rapide. L'identification des apparentés porteurs de la mutation permet de proposer une surveillance adaptée à leur haut niveau de risque. Les non porteurs en revanche ont un risque qui rejoint celui de la population générale.
- Lorsque l'analyse n'identifie aucun variant pathogène permettant d'expliquer la présentation clinique et/ ou familiale, l'analyse est souvent dite « négative ». Elle est en fait non contributive. En effet, l'absence de variant pathogène identifié ne permet pas d'exclure formellement une prédisposition puisque certaines anomalies particulières ou présentes en mosaïques (dans certaines cellules mais pas dans d'autres, ce qui correspond à une représentation de la mutation inférieure à 50 % des allèles, parfois bien plus basse) peuvent être méconnues par les techniques d'analyse actuelles et que certains gènes de prédisposition ne sont pas encore identifiés. La prise en charge du patient et de ses apparentés est alors discutée au cas par cas et les recommandations de prise en charge sont établies sur la base des caractéristiques de l'histoire familiale.

Dans certaines situations très évocatrices des analyses complémentaires peuvent être proposées soit à partir d'un nouveau prélèvement (analyse sur ARN par exemple) soit à partir de la tumeur (recherche d'événements mutationnels somatiques, étude des signatures moléculaires…). Ces analyses complémentaires permettent parfois de trancher entre une prédisposition ou un cancer non lié à une prédisposition héréditaire.

Chez certains patients, l'analyse peut mettre en évidence un ou des variants de signification inconnue (VSI) dit aussi de classe 3, qui, compte tenu des connaissances actuelles, ne peuvent pas être tenus pour responsables du phénotype clinique. Certains VSI peuvent être explorés plus spécifiquement sur un plan fonctionnel ou par des études familiales de co-ségrégation dans un cadre de recherche en vue d'une requalification soit en variant bénin ou probablement bénin (classe 1 et 2), soit en variant probablement pathogène ou pathogène (classe 4 et 5). Dans tous les cas les VSI ne doivent pas être utilisés pour les décisions médicales concernant le patient ni pour tester ses apparentés.

Législation et bonnes pratiques

La réalisation des tests génétiques est encadrée par les lois de bioéthiques de 1994 révisées en 2004 puis récemment en 2021 (LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique (1) - Légifrance (legifrance.gouv.fr)).

La prescription d'une analyse génétique chez une personne atteinte de cancer peut être faite par tout médecin dans le respect des modalités prévues par la loi : prescription au décours d'une consultation qui permet de préciser l'histoire personnelle et familiale pour bien cibler les gènes à analyser, discussion des enjeux du test y compris ceux concernant l'information à la parentèle (voir plus loin), et recueil du consentement éclairé du patient. Cela est fait le plus souvent en consultation de génétique par un médecin ou un conseiller en génétique sous délégation de ce médecin. **La dernière révision des lois de bioéthique permet désormais la réalisation d'un examen génétique sur une personne décédée à des fins médicales dans l'intérêt de la famille.** Cette analyse peut se faire à partir d'échantillons de cette personne déjà conservés. Cette nouvelle disposition permet de proposer des analyses dans les familles où le cas index est décédé.

La réalisation des tests génétiques chez les personnes indemnes, dits tests présymptomatiques, est particulièrement encadrée et ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une « équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques dotée d'un protocole type de prise en charge et déclarée au ministre chargé de la santé ». Pour les mineurs indemnes, un test génétique n'est autorisé que si son résultat apporte un bénéfice immédiat (mesures préventives ou curatives pour lui-même ou sa famille) et après obtention du consentement écrit des deux parents.

Pour ce qui concerne le rendu de résultats, la loi précise que seul le médecin prescripteur est habilité à communiquer les résultats des tests génétiques à la personne concernée. La communication des résultats doit se faire dans le cadre d'une consultation médicale individuelle. La loi concernant l'information à la parentèle stipule que le médecin prescripteur a pour devoir d'informer le patient des risques que son silence ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés, en cas de mutation identifiée, dès lors que des mesures de prévention ou de soins peuvent leur être proposées. Le patient peut choisir d'informer lui-même ses apparentés ou de le faire par l'intermédiaire du médecin. En effet, si la personne souhaite être tenue dans l'ignorance du diagnostic ou si elle ne souhaite pas transmettre elle-même l'information aux membres de sa famille potentiellement concernés, elle peut demander au médecin de porter à leur connaissance l'existence d'une information susceptible de les concerner. Ceux-ci sont alors invités à se rendre à une consultation de génétique, sans que leur soient dévoilés, ni le nom de la personne ayant fait l'objet de l'examen, ni l'anomalie génétique, ni les risques qui lui sont associés. Si la personne refuse d'informer directement ou indirectement sa parentèle, sa responsabilité civile pourrait être engagée. Dans le cas particulier où le patient a réalisé un don de gamètes (spermatozoïdes ou ovocytes), le médecin, avec l'accord du patient, transmet l'information au responsable du centre d'Assistance médicale à la reproduction afin de prendre les mesures nécessaires pour les enfants qui seraient nés de ce don.

Les prédispositions digestives

Y penser : les critères cliniques

Les prédispositions aux cancers digestifs concernent 5 à 10 % de ces cancers. Pour les cancers colorectaux, les syndromes héréditaires les mieux connus sont d'une part le syndrome de Lynch et d'autre part les polyposes adénomateuses liées soit au gène *APC*, soit au gène *MUTYH*. Cependant, de nouvelles prédispositions, en particulier associées à des polyposes adénomateuses atténuées, voire très atténuées, ont été décrites plus récemment et des prédispositions à d'autres cancers digestifs tels que les cancers de l'estomac de type diffus sont également connues. Le panorama des prédispositions aux cancers digestifs s'élargit donc constamment et rend plus complexe l'identification des patients nécessitant une analyse génétique. Les indications de consultations ont récemment été mises à jour et publiées (2,3°. Elles sont résumées dans les tables 1 à 3. En dehors de ces critères toute situation personnelle et/ ou familiale singulière peut faire l'objet d'une discussion au cas par cas, avec une équipe d'oncogénétique.

De façon générale, la recherche d'une histoire personnelle (autres cancers ou polypes associés) et familiale évocatrice d'une prédisposition héréditaire doit être systématique lors d'un diagnostic de cancer digestif et **une agrégation familiale de cancers, un âge au diagnostic jeune ou des cancers ou des polypes multiples chez un même individu sont autant d'indications de consultations d'oncogénétique.** Une attention particulière doit être portée au comptage et à l'histologie des polypes identifiés chez les patients.

Le cancer du pancréas peut également avoir une composante héréditaire qu'il est difficile de détecter car dans la plupart des études 50 % des patients ayant un variant constitutionnel identifié n'auraient pas été identifiés par les critères individuels ou familiaux. Les variants de certains gènes impliqués dans cette prédisposition, en particulier sur les gènes *BRCA* (également responsables d'une prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire) ont également un enjeu thérapeutique (4). En effet, les tumeurs survenant dans ce contexte ont une anomalie de la voie de recombinaison homologue dans laquelle sont impliqués les gènes *BRCA* et ont donc une sensibilité aux inhibiteurs de PARP. Une analyse peut donc être proposée dans ce contexte a visée théranostique quel que soit le contexte personnel ou familial. Cette analyse peut être faite à partir

Tableau 1 : Indication d'étude du panel de gènes de susceptibilité aux cancers du tube digestif (panel « Tube Digestif » GGC - UNICANCER) chez les cas index

Suspicion de syndrome de Lynch (gènes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*) ou de polypose adénomateuse liée aux gènes *APC*, *MUTYH*, *POLE*, et *POLD1*
1 - En l'absence de polypes adénomateux multiples ou de polypose :
1.1 - Indications basées sur les caractéristiques individuelles
Toute tumeur du spectre Lynch[1] (y compris cutanées) de phénotype dMMR[2]
ou
Si phénotype tumoral indisponible
- toute tumeur du spectre Lynch diagnostiquée à un âge < 41 ans
- ≥ 2 tumeurs du spectre Lynch, la 1re diagnostiquée à un âge < 51 ans
- ≥ 3 tumeurs du spectre Lynch, quels que soient les âges au diagnostic
Remarque : 1 adénome avancé (>1 cm et/ou dysplasie de haut grade) peut remplacer une (et une seule) tumeur en cas de tumeurs primitives multiples
1.2 - Indications basées sur les caractéristiques de l'histoire familiale
Agrégation familiale de cancers du spectre du syndrome de Lynch ou de POL[2] validant les critères d'Amsterdam ou au moins 2 des 3 critères d'Amsterdam (« Amsterdam -1 »)
2 - Polypes adénomateux multiples ou polypose adénomateuse :
▪ ≥ 15 adénomes colorectaux quel que soit l'âge, les caractéristiques des adénomes (« avancés » ou non) et l'histoire familiale
▪ de 5 à 14 adénomes colorectaux et ≥ 2 des critères secondaires suivants :
- ≥ 2 adénomes avancés
- tous les adénomes sont survenus à un âge < 51 ans
- ATCD personnel de cancer colorectal diagnostiqué à un âge < 61 ans
- ATCD personnel d'autre cancer du spectre du syndrome de Lynch (extra-colorectal)
- cancer colorectal avec variant G12C de *KRAS*[4] quel que soit l'âge au diagnostic
- ATCD de cancer colorectal ou d'adénomes colorectaux multiples (>5) dans la fratrie diagnostiqué(s) à un âge < 61 ans
- ≥ 1 adénome ou adénocarcinome duodénal ou ampullaire
- polypose gastrique glandulo-kystique profuse
- lésions sébacées multiples
- consanguinité
3 - Polypose adénomateuse gastrique

1 *Spectre tumoral associé au syndrome de Lynch : cancers colorectaux, de l'endomètre, des ovaires, des voies excrétrices urinaires (haut appareil), de l'estomac, de l'intestin grêle, des voies biliaires, les adénomes sébacés, sébacéomes et carcinomes sébacés.*

2 *Phénotype tumoral dMMR : défaillance du système MMR (*deficient MMR*) correspondant à une instabilité des microsatellites et/ou un défaut d'expression des protéines MMR évalué en immunohistochimie.*

3 *Spectre tumoral associé aux gènes* POLE *et* POLD1 *: cancers colorectaux, de l'endomètre et tumeurs cérébrales.*

Tableau 2 : Indication de consultation d'oncogénétique pour les polyposes hamartomateuses

Polyposes hamartomateuses
1 - Critères diagnostiques du syndrome de Peutz-Jeghers (gène STK11) ▪ ≥ 2 polypes de Peutz-Jeghers ▪ ≥ 1 polype de Peutz-Jeghers et une lentiginose péri-orificielle. ▪ ≥ 1 polype de Peutz-Jeghers et 1 d'antécédent familial de polype de Peutz-Jeghers ▪ ≥ 1 polype de Peutz-Jeghers avec antécédent personnel ou familial (1er degré) de tumeur du spectre du syndrome de Peutz-Jeghers : cancer du sein, cancer du col utérin, tumeur ovarienne des cordons sexuels avec tubules annelés, tumeur testiculaire à cellules de Sertoli, adénocarcinome pancréatique
2 - Critères diagnostiques de la polypose juvénile (gène BMPR1A ou SMAD4) ▪ ≥ 5 polypes juvéniles colorectaux ▪ ≥ 2 polypes juvéniles de localisation extra-colorectale (estomac, intestin grêle) ▪ ≥ 1 polype juvénile digestif avec antécédent familial de polype juvénile. ▪ ≥ 1 polype juvénile digestif et phénotype de maladie de Rendu-Osler (télangiectasie, malformation artério-veineuse)
3 - Critères diagnostiques de la maladie de Cowden (gène PTEN) ▪ Phénotype digestif : - polypes multiples de l'ensemble du tube digestif associant des lésions d'histologie variées, dont : hamartomes (notamment ganglioneuromes), lipomes, léïomyomes, adénomes, polypes hyperplasiques, hyperplasies lymphoïdes polypoïdes. - hyperacanthose glycogénique oesophagienne ▪ Manifestations extradigestives : - macrocéphalie - cancers du sein, de la thyroïde, du rein et de l'endomètre - mastopathie multinodulaire - goître thyroïdien multinodulaire - lésions cutanéo-muqueuses (trichilemmomes du visage, papillomatose orale), kératoses acrales, lipomes, hyperpigmentation génitale, lymphangiomes - hémangiomes cutanés, malformations vasculaires - syndrome de Lhermitte-Duclos - troubles du développement psychomoteur

Tableau 3 : Indication de consultation d'oncogénétique pour les cancers gastriques diffus

Cancer Gastrique de type diffus (gènes CDH1, CTNNA1)
▪ CGD diagnostiqué à un âge < 45 ans, ▪ CGD associé à des foyers multiples en bague à chaton ou de carcinome in situ ▪ Multiples foyers de cellules en bague à chaton (sous forme de carcinome in situ ou de foci pagétoïdes) sur des biopsies gastriques systématiques ▪ ≥ 2 cas de cancers gastriques chez des apparentés du 1er ou 2e degré, dont au moins 1 cas de CGD documenté, quels que soient les âges de survenue ▪ Agrégation personnelle ou familiale de CGD et de carcinome lobulaire infiltrant (CLI) du sein, dont au moins un cas diagnostiqué à un âge < 51 ans ▪ Association personnelle ou familiale de CGD et d'une fente labio-palatine

d'un prélèvement sanguin mais aussi à partir de tissu tumoral. En effet il faut noter que des analyses tumorales de plus en plus larges sont régulièrement réalisées sur prescription des oncologues à des fins thérapeutiques allant parfois même jusqu'à l'analyse complète du génome de la tumeur. Le génome de la tumeur dérive du génome de l'individu qui la porte, certaines mutations identifiées dans la tumeur peuvent donc être constitutionnelles. Certains de ces résultats, mutations ou signatures moléculaires tumorales peuvent donc faire évoquer une prédisposition (tables 4 et 5). Ces situations sont généralement signalées par le laboratoire sur les résultats de l'analyse tumorale.

Les gastroentérologues seront tous confrontés à ce type de situations cliniques au cours de leur exercice. Les connaissances concernant les prédispositions aux cancers digestifs étant en constante évolution, il semble essentiel que chacun d'eux s'interroge et identifie une équipe de génétique vers laquelle se tourner pour demander un avis et/ ou orienter les patients concernés.

Les explorer

Malgré l'élargissement du spectre des différents types de prédisposition, leur exploration en première intention a été paradoxalement grandement simplifiée par l'avènement du séquençage nouvelle génération (NGS, *Next-Generation Sequencing*) qui permet l'analyse, non plus d'un gène à la fois, mais de panels de gènes. Cela permet de raccourcir les délais d'obtention des résultats et d'explorer des gènes plus rarement impliqués dans ces prédispositions, y compris dans un cadre de recherche. Pour les prédispositions digestives, ces analyses en panels sont particulièrement utiles du fait d'un chevauchement phénotypique entre différentes prédispositions.

Tableau 4 : Gènes inclus dans le panel diagnostic « Tube digestif » recommandé par le Groupe Génétique et Cancer-Unicancer

Gène(s)	Syndrome	Mode de Transmission	Phénotype connu / suspecté	Signature moléculaire associée
APC	Polypose Adénomateuse Familiale (FAP)	AD	Polypose adénomateuse profuse colique et adénomes duodénaux, tumeurs desmoïdes	-
***APC* (promoteur)**	Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS)	AD	Polypose adénomateuse gastrique et cancer gastriques, polypose colique atténuée	-
MUTYH	Polypose Adénomateuse liée à MUTYH (MAP)	AR	Polypes adénomateux coliques et duodénaux multiples, hyperplasies sébacées	excès de transversions G>T
POLE/ POLD1	Polymerase Proofreading Associated Polyposis (PPAP)	AD	Polypose adénomateuse atténuée, cancer colorectal sans polypose, cancer duodénal, cancer de l'endomètre, cancer de l'ovaire, tumeurs cérébrales	phénotype hypermuté le plus souvent MSS
MLH1/MSH2 (EPCAM)/MSH6/ PMS2	Syndrome de Lynch (variante : syndrome de Turcot, Syndrome de Muir-Torre)	AD	Cancers colorectaux, de l'endomètre, des ovaires, des voies excrétrices urinaires (haut appareil), de l'estomac, de l'intestin grêle, des voies biliaires, adénomes sébacés, sébacéomes et carcinomes sébacés (Muir-Torre), tumeur cérébrales (Turcot)	instabilité des microsatellites (MSI)
***MLH1/MSH2/ MSH6/PMS2* bialléliques**	Constitutionnal Mismatch Repair Deficiency (CMMRD)	AR	Polypose adénomateuse atténuée, tumeurs cérébrales, hémopathies, cancer colorectal sans polypose, cancer duodénal, cancer du grêle cancer de l'endomètre, cancer des voies urinaires, atteinte pédatrique ou jeune adulte	instabilité des microsatellites (MSI) +phénotype hypermuté
PTEN	Maladie de Cowden	AD	Polypose hamartomateuse, hamartomes extra digestifs, macrocéphalie, cancers du sein/mastopathie, cancer de la thyroïde/ goître thyroïdien multinodulaire, cancer du rein, cancer de l'endomètre, trichilemmomes du visage, papillomatose orale kératoses acrales, lipomes, hyperpigmentation génitale, lymphangiomes, lipomes, syndrome de Lhermitte-Duclos	-
STK11	Syndrome de Peutz Jeghers	AD	Polypes de Peutz-Jeghers, lentiginose périorificelle, cancer du sein, cancer du col utérin, tumeur ovarienne des cordons sexuels avec tubules annelés, tumeur testiculaire à cellules de Sertoli, adénocarcinome pancréatique	-
BMPR1A	Polypose Juvenile	AD	Polypose juvénile	-
SMAD4	Polypose Juvénile	AD	Polypose juvénile, télangiectasies, malformations artérioveineuses (Rendu Osler)	-
CDH1	Cancer gastrique héréditaire diffus	AD	Cancer gastrique diffus, cancer du sein lobulaire, fente labiopalatine	-

AD : Autosomique Dominant ; AR : Autosomique Récessif, MSI : Microsatellite Instability, MSS : Microsatellite Stable

En France, le Groupe Génétique et Cancer-Unicancer a mené une expertise qui a abouti en 2020 à une liste des gènes dont l'analyse est recommandée en cas de suspicion d'une prédisposition aux cancers du tube digestif (5). Il s'agit des gènes impliqués dans le syndrome de Lynch (*MLH1*, *MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM*), des gènes impliqués dans les polyposes adénomateuses (*APC*, *MUTYH*, *POLD1*, *POLE*) et dans les polyposes hamartomateuses (*BMPR1A*, *SMAD4* pour les polyposes juvéniles, *PTEN* pour la maladie de Cowden, et *STK11* pour le syndrome de Peutz Jeghers). Le gène *CDH1*, responsable d'une prédisposition aux cancers gastriques de type diffus et aux cancers du sein de type lobulaire infiltrant, y est également inclus. Ce panel a vocation à être révisé régulièrement car de « nouveaux » gènes de prédisposition pourraient y être inclus dès que des données suffisantes concernant les risques qui y sont associées seront disponibles. C'est le cas par exemple des gènes *NTHL1* et *MSH3,* rapportés dans des formes récessives de polyposes adénomateuses, ou du gène *CTNNA1* rapporté dans des formes héréditaires de cancers gastriques de type diffus.

L'avantage de l'analyse en NGS, par rapport au séquençage Sanger qui était utilisé préalablement, est également sa meilleure sensibilité qui lui permet de mettre en évidence des variants pathogènes présents en

Tableau 5 : Gènes non retenus dans le panel diagnostic « Tube digestif » mais pouvant être analysés dans un cadre de recherche

Gène(s)	Syndrome	Mode de Transmission	Phénotype connu / suspecté	Signature moléculaire associée
NTHL1	*NTHL1* Associated Polyposis (NAP)	AR	Polypose adénomateuse atténuée, adénomes duodénaux, cancer colorectal, cancer du sein, cancer de la thyroïde, cancer des voies urinaires, cancer de l'endomètre, ... ?	excès de transitions C>T
AXIN2	-	AD	Polypose adénomateuse colique, agénésie dentaire	-
MSH3	-	AR	Polypose adénomateuse colique, adénomes duodénaux, atteinte thyroïdienne bénigne	instabilité des tétranucléotides (EMAST)
MBD4	-	AR / AD ?	Polypose adénomateuse colique, leucémie aiguë myéloblastique	mutations de type transitions CpG>TpG
CTNNA1	Cancer gastrique héréditaire diffus	AD	Cancer gastrique diffus	-

AD : Autosomique Dominant ; AR : Autosomique Récessif ; EMAST : Elevated Microsatellite Alteration at Selected Tetranucleotide

mosaïque c'est-à-dire à un taux plus faible que le taux de 50 % attendu dans les maladies dominantes (un allèle étant muté et l'autre normal dans les tissus non tumoraux). Cela est particulièrement précieux pour étudier les gènes qui présentent fréquemment des néo-mutations ou mutation de novo (mutation non héritée d'un des deux parents mais étant survenue à un stade très précoce de l'embryogénèse) qui peuvent pour certains patients être présentes en mosaïque à un taux parfois très faible (quelques %).

Lorsque l'on suspecte une mosaïque, il est également possible de faire des analyses à partir de la tumeur ou de polypes qui vont être « enrichis » pour la présence de la mutation du fait de leur clonalité. Ainsi devant une polypose ou une suspicion de syndrome de Lynch génétiquement inexpliqués, des analyses à partir de matériel tumoral congelé (polypes ou cancer) peuvent permettre d'identifier des anomalies génétiques qui seront soit limitées à la tumeur signant alors un cas non lié à une prédisposition mais « accidentel », soit présentes également dans le tissu tumoral signant une anomalie constitutionnelle en mosaïque parfois invisible dans le sang (6,7). L'enjeu autour de l'identification de l'un de ces deux mécanismes est important puisque dans le cas d'une mutation constitutionnelle en mosaïque il existe un risque de transmission à la descendance contrairement aux cancers non liés à une prédisposition. Un test ciblé est alors proposé aux enfants du patient.

Les analyses tumorales peuvent également mettre en évidence des signatures mutationnelles spécifiques évocatrices de certaines prédispositions. Étant de plus en plus souvent réalisées dans un but théranostique, elles ont aussi une place importante dans le repérage des situations devant faire proposer une analyse constitutionnelle et dans l'interprétation des résultats constitutionnels en particulier en cas d'identification d'un VSI.

Les prendre en charge

Programmes de suivi et Plan personnalisé de Suivi

La surveillance des personnes porteuses d'une altération génétique prédisposant aux cancers digestifs est de plus en plus codifiée en particulier pour les syndromes les plus anciens tels que le syndrome de Lynch ou la polypose adénomateuse liée à *APC*. Des référentiels de suivi existent au niveau national ou européen (8,9). Quand ce n'est pas le cas, les réseaux de suivi régionaux mis en place par l'INCa se sont dotés de recommandations de suivi (voir pour exemple les recommandations du réseau PRED-IdF www.pred-idf.com). Quinze de ces réseaux concernent les prédispositions digestives et ont mis en place des Réunions de Concertations Pluridisciplinaires qui, après l'identification d'une altération génétique constitutionnelle, établissent un Plan Personnalisé de Suivi (PPS), adapté à chaque situation individuelle, adressé au patient et aux médecins en charge de sa surveillance. Ces réseaux ont pour mission de veiller à la bonne application de ces recommandations et à leur mise à jour. Ils peuvent assurer eux-mêmes le suivi ou le déléguer de façon complète ou alternée selon le choix du patient. Ils assurent une activité de recours et d'expertise. [Carte et coordonnées des réseaux de suivi sur : Un suivi adapté - Oncogénétique et plateformes de génétique moléculaire (e-cancer.fr)]

Aspects thérapeutiques spécifiques

Sans rentrer dans les détails de la prise en charge de chacune des situations, il faut souligner que l'identification d'une prédisposition associée à des caractéristiques tumorales particulières peut avoir des conséquences sur certains choix thérapeutiques. C'est particulièrement le cas pour les tumeurs MSI se développant dans le cadre d'un syndrome de Lynch ou pour les tumeurs ultra-mutées développées dans le cadre de la polypose associées aux mutations des gènes *POLE*/*POLD1*. En effet, la charge mutationnelle élevée de ces tumeurs les rend plus repérables par le système immunitaire. Elles sont associées à une plus grande immunogénicité attestée par une infiltration plus marquée en lymphocytes CD8+ et par une expression accrue de marqueurs d'activation lymphocytaires et de cytokines effectrices. Ces patients sont donc d'excellents candidats à un traitement par inhibiteurs des point de contrôle immunitaires (Inhibiteur de PD1 ou de PD-L1) avec dans certaines atteintes métastatiques des résultats spectaculaires (10,11).

Conseil génétique

Comme expliqué plus haut, l'identification d'une anomalie génétique responsable d'une prédisposition chez une personne atteinte permet dans un second temps de proposer un test aux apparentés qui le souhaitent afin d'adapter leur surveillance et, dans certains cas, de leur proposer une chirurgie prophylactique. Au-delà de ces tests présymptomatiques, l'identification d'une anomalie génétique peut dans certaines de ces prédispositions, donner accès aux techniques de diagnostic prénatal ou préimplantatoire (DPN/DPI). Ces techniques sont accessibles aux couples ayant un projet de grossesse et dont au moins l'un des membres est porteur d'une prédisposition avec une mutation identifiée et qui ne souhaitent pas transmettre cette anomalie. Cela concerne essentiellement les prédispositions digestives les plus sévères, soit par leur précocité (polypose liée à *APC* ou survenant dans un contexte de syndrome CMMRD), soit par la lourdeur des mesures recommandées (gastrectomie dans le cancer gastrique héréditaire), soit du fait de leur caractère syndromique (Maladie de Cowden ou polypose juvénile associée à une maladie de Rendu-Osler). Il n'existe pas de liste de maladies pour lesquelles le DPN/DPI est autorisé ou non car c'est le caractère « d'une particulière gravité » qui est retenu par la loi pour autoriser l'accès à ces techniques. Chaque demande est discutée par un CPDPN (Comité Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal) qui statue sur ce point. Les couples doivent être informés de cette possibilité et peuvent en discuter lors d'une consultation d'oncogénétique afin d'avancer dans leur réflexion et d'être guidés dans leurs démarches.

Exemples de prédispositions aux cancers digestifs

Le syndrome de Lynch et ses variantes

Le syndrome de Lynch (ou syndrome HNPCC pour *Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*) est une prédisposition héréditaire au cancer de transmission autosomique dominante. Ce syndrome explique de 2 à 5 % des cas de cancers colorectaux. Il est lié à une altération constitutionnelle d'un des gènes du système de réparation des mésappariements de l'ADN (système MMR), principalement les gènes *MLH1* et *MSH2*, plus rarement *MSH6* ou *PMS2*. Lorsqu'il existe une mutation constitutionnelle sur un allèle d'un des gènes MMR, la survenue d'un événement somatique inactivant le second allèle du gène (et donc le système MMR) conduit à une instabilité génétique qui accélère indirectement la tumorigénèse en augmentant le taux de mutations sur l'ensemble du génome dans des zones répétées de l'ADN tels que les microsatellites. La recherche de cette instabilité des microsatellites, visible au niveau de l'ADN tumoral et appelé phénotype MSI (MicroSatellites Instability), permet de repérer les tumeurs potentiellement dues à ce syndrome. Un complément au phénotypage MSI est l'immunohistochimie avec des anticorps spécifiques ciblant les 4 protéines MMR qui met en évidence une perte d'expression au niveau des cellules tumorales. Le plus souvent il s'agit d'une perte conjointe MLH1/PMS2 ou MSH2/MSH6, ces protéines fonctionnant en hétéro-dimères. Ce phénotype MSI associé à une perte d'expression est appelé phénotype dMMR pour « déficient MMR » par opposition à pMMR pour « proficient MMR » qui correspond à un résultat normal de ces deux analyses (absence d'instabilité et IHC normale pour les 4 protéines) (12). Le gène *EPCAM* est lui impliqué dans le syndrome de Lynch par un mécanisme indirect. Il est situé en amont du gène *MSH2* et c'est une délétion plus ou moins étendue de la fin de ce gène qui déstabilise la région intergénique et l'expression de *MSH2*.

Tous les cancers dMMR ne sont pas dus à un syndrome de Lynch. En effet 10 à 15 % des cancers du côlon présentent un phénotype dMMR en dehors de tout contexte familial par un mécanisme de sénescence (hyperméthylation du promoteur de MLH1 associé le plus souvent à une mutation du gène *BRAF* au niveau tumoral). Cette méthylation ainsi que le statut du gène *BRAF* peuvent être étudiés au niveau tumoral pour discriminer ces tumeurs de celles survenant dans un contexte de syndrome de Lynch. Il faut noter que, dans de très rares cas, cette méthylation peut être présente au niveau constitutionnel (13). Elle est alors responsable d'un syndrome de Lynch.

La pénétrance du syndrome de Lynch est incomplète avec, selon le gène en cause, entre 10 et 46 % de risque de cancer colorectal cumulé à 75 ans. Les femmes ont également un risque cumulé de cancer de l'endomètre entre 12 et 48 % et de cancer de l'ovaire entre 2 et 17 % (14). D'autres localisations plus rares peuvent être observées. On retient comme faisant partie du spectre étroit, en plus du côlon et de l'endomètre, les voies urinaires (bassinet et uretère) et l'intestin grêle. Le spectre large inclut également les cancers de l'estomac, des voies biliaires, des ovaires, du pancréas, les tumeurs cérébrales (on parle alors de

Tableau 6 : Critères d'Amsterdam

Critères d'Amsterdam II
Agrégation familiale de cancers colorectaux ou de cancers du spectre du syndrome de Lynch validant les critères suivants : ▪ ≥ 3 cas diagnostiqués chez 3 apparentés dont l'un est apparenté au 1er degré aux 2 autres ▪ atteinte de ≥ 2 générations successives ▪ ≥ 1 cas diagnostiqué à un âge < 50 ans **Spectre du syndrome de Lynch** : cancers colorectaux, de l'endomètre, des ovaires, des voies excrétrices urinaires (haut appareil), de l'estomac, de l'intestin grêle, des voies biliaires, tumeurs cérébrales, adénomes sébacés, sébacéomes et carcinomes sébacés

syndrome de Turcot), des adénomes ou carcinomes sébacés (on parle alors de syndrome de Muir-Torre).

Historiquement, l'identification des sujets potentiellement porteurs d'une mutation des gènes MMR était basée sur des données cliniques d'histoire personnelle et familiale relativement spécifiques mais très peu sensibles (critères d'Amsterdam I puis II).

Ces critères cliniques restent valables mais ont été élargis (table 1). En France, il est recommandé une recherche de phénotype MSI, une IHC des 4 protéines MMR et si nécessaire une étude de la méthylation de MLH1 sur toutes les tumeurs colorectales diagnostiquées avant 61 ans mais aussi pour toutes les tumeurs de l'endomètre diagnostiquées avant 51 ans indépendamment de leurs caractéristiques histologiques et de l'histoire familiale (12).

Lorsqu'un variant pathogène est identifié chez le cas index, un test ciblé n'est proposé que pour les apparentés majeurs car il n'existe pas de risque dans l'enfance justifiant une surveillance sauf pour de rares cas de patients porteurs de mutations bi-alléliques d'un des 4 gènes MMR correspondant à un syndrome nommé CMMRD (*Constitutionnal MMR Deficiency*). Les seuls apparentés exclus de la surveillance sont ceux chez lesquels on sait avec certitude, à l'issue du test génétique, qu'ils ne sont pas porteurs du variant pathogène identifié dans leur famille.

L'identification des sujets porteurs de la mutation permet de proposer une surveillance adaptée à leur haut niveau de risque. Cette surveillance repose principalement sur la réalisation de coloscopies avec coloration à l'indigo carmin tous les 2 ans dès l'âge de 20/25 ans. Pour l'instant, les différentes techniques de coloration virtuelle n'ont pas montré de supériorité ou d'équivalence à ce mode de coloration. Cette surveillance réduit de façon significative l'incidence du cancer colorectal et la mortalité associée. La surveillance gynécologique est moins codifiée et n'a pas fait la preuve de son efficacité. Elle repose principalement sur l'échographie pelvienne annuelle à partir de 35 ans associée à une biopsie d'endomètre à la pipelle de Cornier ou lors d'une hystéroscopie. Tout saignement anormal avant ou après la ménopause doit être exploré. Une chirurgie prophylactique gynécologique (hystérectomie totale non conservatrice des annexes) peut être discutée le plus souvent après 40 ans et accomplissement du projet parental.

Les autres localisations, plus rares, ne justifient pas une surveillance systématique mais tout symptôme doit donner lieu à une exploration approfondie.

Ces modalités de surveillance peuvent être adaptées en fonction de l'histoire personnelle et familiale du patient. À ce jour, il n'y a pas de recommandation de chirurgie prophylactique sur le plan colique, néanmoins ce type de geste peut être discuté dans des situations particulières. Une modulation des modalités de surveillance en fonction du sexe et du gène en cause est en discussion dans certains pays européens mais n'est pour l'instant pas retenue en France.

Certains patients se présentent avec une tumeur MSI sans méthylation du promoteur de *MLH1* et sans anomalie identifiée au niveau constitutionnel. Ils sont appelés syndrome « Lynch-like ». Des analyses complémentaires peuvent leur être proposées pour : soit conclure à une inactivation d'un des gènes MMR par un double événement tumoral acquis, soit identifier un variant pathogène présent en mosaïque ou une anomalie constitutionnelle plus complexe non vue par les techniques habituelles. Certains cas demeurent cependant non élucidés et sont alors surveillés, ainsi que leur apparentés, comme des syndromes de Lynch.

Il existe également des familles qui répondent aux critères d'Amsterdam, avec des tumeurs qui ne sont pas dMMR et sans mutation constitutionnelle d'un gène MMR (ni aucune mutation dans les gènes de prédisposition connus). Ces cas sont regroupés sous le terme de syndrome X.

Les polyposes adénomateuses coliques [voir revue (15)]

C'est incontestablement dans le champ des polyposes adénomateuses colorectales que les progrès les plus significatifs concernant les formes héréditaires des cancers digestifs ont été réalisés au cours des dernières années. Ainsi, à côté, des classiques polyposes adénomateuses associées à une mutation du gène *APC* ou à une mutation bi-allélique du gène *MUTYH* et de l'exceptionnelle polypose associée à une mutation du gène *AXIN2*, de nouvelles entités ont été récemment décrites : polyposes associées aux mutations des gènes *POLE* et *POLD1*, de transmission autosomique dominante, et polyposes associées aux mutations bi-alléliques des gènes *NTHL1* et *MSH3*, de transmission autosomique récessive.

Distinguer les polyposes selon leur mode de transmission est essentiel pour le conseil génétique et permet de conseiller la famille de façon appropriée. En effet, dans les formes dominantes le risque de transmission aux enfants et le risque de la fratrie est de 50 % alors que dans les formes récessives, il existe un risque de récurrence de 25 % dans la fratrie et, pour la descendance, un risque très faible (sauf en cas de consanguinité) qui dépend du statut génétique du conjoint. Dans tous les cas, il est important de disposer d'un comptage précis des polypes, de leur taille et de leur type histologique.

Les polyposes dominantes

La polypose adénomateuse familiale liée à *APC*

La polypose adénomateuse familiale (PAF) liée à une mutation constitutionnelle du gène *APC* est de transmission autosomique dominante avec une pénétrance complète (la présence de la mutation entraîne constamment l'apparition du phénotype). Dans 10 à 30 % des cas on observe une néomutation qui peut être complète ou en mosaïque.

La forme classique compte des centaines de polypes adénomateux coliques. Seule une colectomie totale ou une coloproctectomie à l'adolescence ou chez le jeune adulte permet d'éviter une dégénérescence en cancer colique qui sinon est quasi-systématique avant 40 ans. Il existe une forme atténuée au cours de laquelle les polypes sont moins nombreux et d'apparition plus tardive. Il existe fréquemment des signes extra-coliques évocateurs associés à la polypose. Au niveau digestif haut, on peut observer une polypose fundique glandulo-kystique et des adénomes duodénaux, en particulier péri-ampullaires, qui peuvent dégénérer. Les tumeurs desmoïdes (mésenchymateuses) touchent jusqu'à un quart des patients et même en l'absence de potentiel malin, leur croissance, en particulier dans le mésentère, est source de mortalité, notamment par compression des organes avoisinants.

Peuvent également être observés, de façon inconstante, une hypertrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien sans conséquence fonctionnelle, ou des ostéomes qui associés à des anomalies dentaires et des kystes épidermoïdes forment le syndrome de Gardner. Beaucoup plus rarement, on observe des cancers thyroïdiens, des médulloblastomes ou des hépatoblastomes de l'enfant.

Lorsqu'une mutation du gène *APC* est identifiée, le test génétique est proposé à tous les apparentés du premier degré à partir de l'âge de 11-12 ans, âge du début de la surveillance endoscopique pour les sujets porteurs.

Il faut noter que des mutations particulières de gène *APC* située dans le promoteur du gène sont responsables d'un phénotype différent caractérisé par une polypose colique plus atténuée et des adénomes gastriques associés à un risque important de cancer gastrique. Cette présentation particulière est dénommée GAPPS (*Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach*) (16).

Les polyposes associées aux mutations des gènes *POLE* et *POLD1* (PPAP, *Polymerase Proofreading Associated-Polyposis*)

Les polyposes associées à une mutation constitutionnelle du gène *POLE* ou du gène *POLD1* ont été décrites pour la première fois en 2013, dans des familles avec polyposes adénomateuses colorectales inexpliquées de transmission autosomique dominante. Ces gènes codent pour la sous-unité catalytique de polymérases dites « à fonction d'édition » qui contribuent pour une grande part à la fidélité de la réplication de l'ADN.

Le phénotype colique associé à cette prédisposition correspond le plus souvent à des polypes multiples ou bien à une polypose atténuée fréquemment dégénérée. Le risque cumulé de cancer colorectal à 70 ans associé aux mutations constitutionnelles du gène *POLE* est évalué à 28 % chez les hommes et à 21 % chez les femmes. Pour *POLD1*, il est évalué à 90 % et à 82 % respectivement chez les hommes et chez les femmes (17). Une atteinte duodénale est décrite ainsi que des tumeurs extradigestives, principalement des cancers de l'endomètre, du sein, de l'ovaire et des tumeurs cérébrales. Le spectre tumoral est donc chevauchant avec celui du syndrome de Lynch mais les tumeurs ne présentent généralement pas de défaillance du système MMR même si un phénotype dMMR n'est pas complètement exclu (mutations acquises dans la tumeur au niveau des deux allèles d'un des gènes MMR). Les tumeurs survenant dans ce contexte présentent une charge mutationnelle très élevée (>100 mutations/Mb) et un profil d'altérations génétiques particulier caractérisé par la prédominance de transversions C> A au sein de séquences tri-nucléotidiques TCT (signature moléculaire spécifique). Ce phénotype « ultra-hypermuté » est prédictif de réponse à l'immunothérapie.

La polypose adénomateuse liée au gène AXIN2

En 2004, une mutation constitutionnelle du gène *AXIN2* a été mise en évidence dans une famille prise en charge pour oligodontie sévère. Elle ségrégeait avec le phénotype dentaire et 8 des 11 porteurs avaient en plus un phénotype colique (3 polyposes adénomateuses ou hyperplasiques et un cancer du côlon à 54 ans). Le gène *AXIN2* est impliqué dans la voie WNT comme le gène *APC*. Depuis ont été rapportées d'autres familles associant une polypose adénomateuse de transmission dominante, le plus souvent atténuée, et de multiples agénésies dentaires (on parle d'oligodontie). Les mutations de ce gène semblent très rares dans les polyposes adénomateuses en l'absence de phénotype dentaire pathologique. Le faible nombre de familles décrites ne permet pas d'être certain de l'imputabilité du phénotype à la mutation, ni du risque de polypose ou de cancer colique. Pour ces raisons, ce gène n'a pas été retenu dans le panel de gènes recommandé au niveau national pour les analyses en routine dans un cadre diagnostique. Son analyse reste du domaine de la recherche ou bien limitée aux présentations phénotypiques évocatrices : polypose adénomateuse et oligodontie.

Les polyposes récessives

La polypose adénomateuse familiale liée à *MUTYH*

La polypose liée à *MUTYH* (MAP ou *MUTYH associated polyposis*) est la première polypose adénomateuse de transmission autosomique récessive décrite, avec une pénétrance quasi complète chez les sujets porteurs de mutations bialléliques. L'expressivité est variable, avec le plus souvent une polypose atténuée (15 à 100 adénomes), une atteinte duodénale possible et très peu de manifestations extra-digestives hormis des lésions cutanées développées aux dépens des glandes sébacées (hyperplasies sébacées, adénomes sébacés, sébacéomes et beaucoup plus rarement carcinomes sébacés). Le risque cumulé de cancer colique à 70 ans est estimé à 75,4 % chez les hommes et à 71,7 % chez les femmes.

Le gène *MUTYH* est impliqué dans la réparation de l'ADN *via* le système *Base Excision Repair* (BER). La défaillance du système BER est responsable d'une accumulation de variations ponctuelles à type de transversions (changement d'une base pyrimidique en une base purique c'est-à-dire mutations de type C>A, T>G, C>G, T>A ou l'inverse) ou au niveau tumoral constituant une signature spécifique. Dans ce contexte, la transversion c.34G>T, p.(Gly12Cys) ou G12C de *KRAS* (NM_004985.5), minoritaire pour l'ensemble des cancers colorectaux, est sur-représentée.

Le test génétique est proposé en premier lieu à la fratrie du sujet atteint et plus généralement à tous les apparentés du premier degré dès lors qu'ils sont majeurs (pas de risque dans l'enfance). Lors du test des enfants une analyse complète du gène est faite afin de ne pas méconnaître une mutation provenant de l'autre parent. En effet la fréquence des porteurs d'un variant pathogène constitutionnel de *MUTYH* en population générale n'est pas négligeable, de l'ordre de 2 %.

Le risque de cancer colorectal des sujets porteurs de mutation mono-allélique apparentés au 1er degré à un patient atteint de polypose avec une mutation bi-allélique est légèrement supérieur à celui de la population générale et, de ce fait, une surveillance par coloscopie tous les 5 ans leur est proposée à partir de 45 ans. En revanche, on ne retient pas d'augmentation significative du risque de cancer colorectal et donc de surveillance particulière pour les individus porteurs d'un variant pathogène du gène *MUTYH* à l'état mono-allélique issus de la population générale ou apparentés au-delà du 1er degré à un individu atteint d'une polypose associée à *MUTYH*.

La polypose adénomateuse liée à *NTHL1*

En 2015, un nouveau gène, *NTHL1*, a été impliqué pour la première fois chez

7 patients, appartenant à 3 familles différentes, tous atteints de polyposes adénomateuses colorectales avec une présentation familiale compatible avec un mode de transmission autosomique récessif. Le gène *NTHL1* est un gène du système de réparation des lésions de l'ADN par excision de bases BER (*Base Excision Repair*) comme le gène *MUTYH*. Tous les patients décrits depuis avec des variants pathogènes bi-alléliques de ce gène présentent un phénotype de polypose adénomateuse colorectale souvent associé à une atteinte duodénale et/ou des atteintes tumorales extradigestives (sein, thyroïde, vessie, endomètre, cerveau...). L'atteinte colique décrite semble très variable, y compris au sein de la même famille, allant d'une polypose profuse à une polypose très atténuée.

L'étude de différentes tumeurs de patients présentant des mutations constitutionnelle bialléliques de *NTHL1* montre une signature mutationnelle typique caractérisée par une surreprésentation des mutations ponctuelles à type de transitions C>T. Ces altérations génétiques tumorales bien distinctes permettent de retenir sans ambiguïté, la responsabilité des mutations du gène *NTHL1* dans le processus de tumorigenèse. Il a été proposé d'appeler cette nouvelle entité NAP (*NHTHL*1 *Associated Polyposis*) par analogie à l'acronyme MAP utilisé pour désigner la polypose adénomateuse associée aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH*.

À ce jour, aucune étude n'a permis d'estimer les risques de polypose adénomateuse et de cancer colorectal ou d'autres localisations, associés aux mutations constitutionnelles bi-alléliques du gène *NTHL1*. Les éventuels risques chez les porteurs d'une mutation mono-allélique sont également inconnus.

De ce fait, ce gène n'a pas été retenu dans le panel de gènes recommandé au niveau national pour les analyses en routine dans un cadre diagnostique et son analyse reste du domaine de la recherche.

La polypose liée au gène *MSH3*

Le gène *MSH3* est impliqué dans la réparation des mésappariements comme les gènes MMR impliqués dans le syndrome de Lynch évoqué ci-dessus. *MSH3* intervient en particulier au niveau de la réparation des séquences répétées de type tri-tétra-nucléotides. La perte de fonction de la protéine MSH3 conduit de manière spécifique à une instabilité de séquences répétées de type tétra-nucléotidiques. Ce phénotype tumoral est nommé EMAST : *Elevated Microsatellite Alteration at Selected Tetranucleotide*. Il est distinct du phénotype MSI décrit dans les tumeurs survenant dans le cadre d'un syndrome de Lynch qui porte lui sur des séquences répétées mono- ou di-nucléotidiques. Les mutations mono-alléliques constitutionnelles de *MSH3* ne sont pas associées à un syndrome de Lynch, en revanche, des altérations bi-alléliques ont été rapportées chez des patients atteints de polypose adénomateuse colique avec une présentation familiale compatible avec une transmission récessive. Certains patients avaient également une atteinte adénomateuse duodénale, des cancers du sein et des lésions bénignes thyroïdiennes. Au plan somatique, un phénotype EMAST est observé sur différentes tumeurs ce qui est très en faveur de la responsabilité des mutations du gène *MSH3* dans le processus de tumorigenèse.

Comme *NTHL1*, ce gène n'a pas été retenu dans le panel de gène recommandé au niveau national pour les analyses en routine dans un cadre diagnostique.

Le syndrome CMMRD (*Constitutionnal Mismatch Repair Deficiency*)

La présence d'une mutation constitutionnelle mono-allélique de l'un des 4 principaux gènes du système de réparation des mésappariements MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) est responsable du syndrome de Lynch qui n'est habituellement pas associé à des adénomes multiples.

Les personnes porteuses de mutations constitutionnelles à l'état bi-allélique de l'un de ces gènes, développent précocement, le plus souvent dès l'enfance, des tumeurs multiples. Cette prédisposition héréditaire récessive est appelée syndrome CMMRD (*Constitutionnal Mismatch Repair Deficiency*). Le spectre tumoral est différent de celui du syndrome de Lynch. Les tumeurs cérébrales sont aussi fréquentes que les atteintes digestives et des hémopathies sont rapportées dans un peu plus d'un tiers des cas. Ces patients ont également des signes cutanés similaires à ceux d'une neurofibromatose de type 1, en particulier des taches *café au lait* (18). Chez les patients CMMRD, les cancers digestifs (colorectaux mais aussi de l'intestin grêle, de l'estomac) peuvent survenir dès l'âge pédiatrique (cas le plus jeune décrit à 8 ans) ou chez de très jeunes adultes. Des polypes adénomateux multiples, souvent de haut grade, y sont systématiquement associés, les plus jeunes ayant été identifiés dès l'âge de 6 ans au niveau colique. Des adénomes de l'intestin grêle et du duodénum sont également rapportés. Quasiment tous les patients développent des polypes multiples ou une polypose de type atténuée avant l'âge de 30 ans. Lorsqu'il est inaugural, ce phénotype de polypose fait discuter les diagnostics différentiels de polypose liée au gène *APC* ou aux mutations des gènes *POLE* ou *POLD1*.

L'âge très jeune au diagnostic, la présence de taches *café au lait*, d'éventuelles autres atteintes tumorales et un phénotype dMMR des tumeurs digestives doivent faire évoquer ce diagnostic. Une surveillance rapprochée de l'ensemble du tractus digestif est recommandée dès 6-8 ans. La surveillance vise également à dépister d'autres localisations cancéreuses extra-digestives. Un diagnostic précoce permet également d'orienter les choix thérapeutiques. En effet les tumeurs survenant dans ce contexte ont une charge mutationnelle élevée et peuvent relever d'un traitement par immunothérapie.

Prise en charge des polyposes adénomateuses

Les modalités de surveillance endoscopique des différentes polyposes sont proches et reposent sur la réalisation d'une coloscopie annuelle ou tous les deux ans à débuter soit dans l'enfance pour le gène *APC* ou le syndrome *CMMRD*, soit à l'âge adulte pour les autres polyposes. S'y associe une surveillance endoscopique du tube digestif supérieur dont le rythme dépend des constations endoscopiques avec au minimum un examen tous les trois ans. Pour la polypose liée à *APC*, il est essentiel que la papille soit bien visualisée, ce qui justifie l'utilisation d'un endoscope à vision latérale. Par extension, cette recommandation est également faite pour les autres polyposes adénomateuses. L'utilisation d'une coloration à l'indigo-carmin est indiquée lorsque la polypose n'est pas profuse et permet de mieux dénombrer les polypes et par conséquent de mieux

décrire le phénotype colique. Elle est particulièrement recommandée pour préciser l'atteinte rectale avant les décisions de chirurgie, pour les polyposes atténuées et pour l'exploration duodénale.

La chirurgie, qui consiste soit en une colectomie totale avec anastomose iléo-rectale, soit en une coloproctectomie totale, est discutée selon le nombre, la taille et le degré de dysplasie des adénomes. Elle n'est pas systématique et ne dépend pas du gène impliqué mais uniquement du phénotype colorectal. Il n'est donc pas nécessaire d'attendre le résultat de l'analyse génétique pour prendre une telle décision. En revanche, une description précise de l'atteinte rectale doit être faite pour décider de la possibilité ou non de conserver le rectum.

Les polyposes non adénomateuses

Il existe d'autres types de polyposes non adénomateuses d'origine génétique, plus rares. Il s'agit des polyposes hamartomateuses qui peuvent être de trois types. Le syndrome de Peutz Jeghers, lié aux mutations du gène *STK11*, est caractérisé par une atteinte principalement jéjuno-iléale le plus souvent mise en évidence à l'occasion d'un épisode d'occlusion de l'intestin grêle à l'âge pédiatrique. L'histologie des polypes est dite « de Peutz Jeghers ». Le risque de dégénérescence de ces polypes existe, mais l'enjeu de la surveillance est surtout la détection et la résection des polypes de grande taille pour éviter de nouveaux épisodes occlusifs et préserver une longueur de grêle suffisante et maximale. D'autres manifestations peuvent orienter vers ce diagnostic, en particulier la présence d'une lentiginose périorificielle et/ ou de la pulpe des doigts, d'apparition souvent précoce mais inconstante. D'autres risques tumoraux, en particulier gynécologiques, font la sévérité de ce syndrome et nécessitent une surveillance adaptée (table 4) (19). Une autre forme de polypose hamartomateuse est la maladie de Cowden, liée aux mutations du gène *PTEN*. La macrocéphalie est un signe quasi-constant, des lésions cutanéo-muqueuses spécifiques sont décrites et d'autres atteintes tumorales bénignes ou malignes, en particulier mammaires et thyroïdiennes, y sont associées (tables 2 et 4) (20). Enfin, la polypose juvénile caractérisée par des polypes multiples répondant à cette histologie, peut être soit isolée lorsqu'elle est due aux mutations du gène *BMPR1A*, soit associée à des manifestations de la maladie de Rendu Osler (télangiectasies, malformations artérioveineuses) lorsqu'elle est due aux mutations du gène *SMAD4* (21).

Conclusion

La recherche d'une histoire familiale évocatrice d'une prédisposition héréditaire doit être systématique lors d'un diagnostic de cancer. Une agrégation familiale, un âge au diagnostic précoce ou des cancers multiples chez un même individu sont autant d'indications à une consultation d'oncogénétique qui permettra de proposer une analyse constitutionnelle et/ ou tumorale. Les polyposes colorectales sont également des indications de consultation d'oncogénétique.

Reconnaître les situations dans lesquelles la survenue d'un cancer est explicable par une mutation d'un gène de prédisposition permet une prise en charge adaptée des individus concernés et de leurs apparentés. Si le caractère héréditaire de la prédisposition à certains cancers est maintenant bien établi, tous les cas familiaux ne peuvent être expliqués aujourd'hui par les gènes connus. De plus, la variabilité dans la pénétrance et l'expressivité des mutations germinales laissent supposer qu'il existe des facteurs modificateurs, génétiques et/ ou non génétiques encore mal connus.

Avec l'avancée des techniques de génétique moléculaire, le panorama des prédispositions génétiques aux cancers digestifs et plus particulièrement aux polyposes s'est largement étoffé même si une grande proportion d'entre elles reste encore génétiquement inexpliquée. De nouvelles séries de patients sont régulièrement publiées et de nouveaux gènes candidats proposés. Cependant, la démonstration de l'imputabilité des variants de ces nouveaux gènes dans le phénotype est souvent compliquée, même si pour certains d'entre eux la présence d'une signature moléculaire rend leur implication vraisemblable. De plus, la rareté des variants de ces nouveaux gènes rend difficile l'étude des risques associés que ce soit sur le plan digestif ou extra-digestif. Leur utilisation en pratique diagnostique de routine ne pourra être recommandée que lorsque leur validité biologique et leur utilité clinique seront démontrées. Pour certains de ces gènes, au-delà du conseil génétique et de la mise en place d'une surveillance, s'ajoute un intérêt thérapeutique. Même si l'analyse en pratique clinique n'est pas encore recommandée pour la plupart de ces nouveaux gènes, les techniques d'analyse génétique en panel permettent désormais de les étudier de façon concomitante aux gènes « diagnostiques », dans un cadre de recherche, pour faire avancer les connaissances sur ce sujet. Cela pourrait permettre à terme d'adapter la prise en charge individuelle et familiale de ces patients ; En attendant, en l'absence de recommandations spécifiques, cette prise en charge reste guidée par les constatations endoscopiques.

Références

1. Oncogénétique en 2019 - Consultations, laboratoires et suivi_MeL_20210624.pdf.
2. Buisine M-P, Bonadona V, Baert-Desurmont S, Bonnet D, Coulet F, Dhooge M, *et al.* [MUTYH-associated polyposis: Review and update of the French recommendations established in 2012 under the auspices of the National Cancer Institute (INCa)]. Bull Cancer (Paris). mai 2020;107(5):586-600.
3. Colas C, Bonadona V, Baert-Desurmont S, Bonnet D, Coulet F, Dhooge M, *et al.* MUTYH-associated polyposis: Review and update of the French recommendations established in 2012 under the auspices of the National Cancer institute (INCa). Eur J Med Genet. déc 2020;63(12):104078.
4. Houdayer C, Colas C, Buecher B. Les mutations germinales constitutionnelles et tumorales des gènes BRCA1 et BRCA2 dans les cancers de la prostate et du pancréas. 2018;5.
5. Dhooge M, Baert-Desurmont S, Corsini C, Caron O, Andrieu N, Berthet P, *et al.* National recommendations of the French Genetics and Cancer Group - Unicancer on the modalities of multi-genes panel analyses in hereditary predispositions to tumors of the digestive tract. Eur J Med Genet. déc 2020;63(12):104080.
6. Guillerm E, Svrcek M, Bardier-Dupas A, Basset N, Coulet F, Colas C. Molecular tumor testing in patients with Lynch-like syndrome reveals a de novo mosaic variant of a mismatch repair gene transmitted to offspring. Eur J Hum Genet EJHG. nov 2020;28(11):1624-8.

7. Aretz S, Stienen D, Friedrichs N, Stemmler S, Uhlhaas S, Rahner N, *et al*. Somatic APC mosaicism: a frequent cause of familial adenomatous polyposis (FAP). Hum Mutat. oct 2007;28(10):985-92.

8. Vasen HFA, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, *et al*. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. Gut. juin 2013;62(6):812-23.

9. Vasen HFA, Möslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, *et al*. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). Gut. mai 2008;57(5):704-13.

10. Cohen R, Rousseau B, Vidal J, Colle R, Diaz LA, André T. Immune Checkpoint Inhibition in Colorectal Cancer: Microsatellite Instability and Beyond. Target Oncol. févr 2020;15(1):11-24.

11. Bourdais R, Rousseau B, Pujals A, Boussion H, Joly C, Guillemin A, *et al*. Polymerase proofreading domain mutations: New opportunities for immunotherapy in hypermutated colorectal cancer beyond MMR deficiency. Crit Rev Oncol Hematol. mai 2017;113:242-8.

12. INCa, © Évaluation du statut MMR tumoral/synthèse, Collection Recommandations et référentiels, novembre 2021

13. Crépin M, Dieu M-C, Lejeune S, Escande F, Boidin D, Porchet N, *et al*. Evidence of constitutional MLH1 epimutation associated to transgenerational inheritance of cancer susceptibility. Hum Mutat. janv 2012;33(1):180-8.

14. Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppälä TT, Ten Broeke SW, Plazzer J-P, Nakken S, *et al*. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. Genet Med Off J Am Coll Med Genet. janv 2020;22(1):15-25.

15. Chrystelle Colas, Sophie Ribière, Pascale Mariani, Marine Le Mentec, Hélène Delhomelle, Dimitri Tzanis, *et al*. Du nouveau dans le champ des polyposes adénomateuses colorectales : synthèse des données disponibles en 2020. Hépato-Gastro Oncol Dig. 1 avr 2020;27(4):386-95.

16. Chrystelle Colas, Antoine de Pauw, Marine Le Mentec, Anaïs Dupré, Pascale Mariani, Bruno Buecher. Les formes héréditaires des cancers gastriques – Synthèse des données disponibles en 2018. Hépato-Gastro Oncol Dig. 1 nov 2018;25(9):887-94.

17. Hamzaoui N, Alarcon F, Leulliot N, Guimbaud R, Buecher B, Colas C, *et al*. Genetic, structural, and functional characterization of POLE polymerase proofreading variants allows cancer risk prediction. Genet Med Off J Am Coll Med Genet. sept 2020;22(9):1533-41.

18. Buecher B, Le Mentec M, Doz F, Bourdeaut F, Gauthier-Villars M, Stoppa-Lyonnet D, *et al*. [Constitutional MMR deficiency: Genetic bases and clinical implications]. Bull Cancer (Paris). févr 2019;106(2):162-72.

19. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HFA, Moslein G, Alonso A, Aretz S, *et al*. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. Gut. juill 2010;59(7):975-86.

20. Tischkowitz M, Colas C, Pouwels S, Hoogerbrugge N, PHTS Guideline Development Group, European Reference Network GENTURIS. Cancer Surveillance Guideline for individuals with PTEN hamartoma tumour syndrome. Eur J Hum Genet EJHG. oct 2020;28(10):1387-93.

21. Blatter R, Tschupp B, Aretz S, Bernstein I, Colas C, Evans DG, *et al*. Disease expression in juvenile polyposis syndrome: a retrospective survey on a cohort of 221 European patients and comparison with a literature-derived cohort of 473 SMAD4/BMPR1A pathogenic variant carriers. Genet Med Off J Am Coll Med Genet. sept 2020;22(9):1524-32.

5.

Les cinq points forts

- Des consultations d'oncogénétique et des réseaux d'aide au suivi sont disponibles sur tout le territoire.
- Une consultation d'oncogénétique doit être proposée devant une agrégation familiale de cancers, un âge au diagnostic précoce ou des cancers/polypes multiples chez un même individu.
- Les gènes de prédispositions aux cancers digestifs sont analysés dans le cadre de panels de gènes (dizaine de gènes ciblant la pathologie).
- En l'absence d'anomalie constitutionnelle identifiée, l'analyse des gènes de la tumeur peut permettre d'éclairer la situation génétique.
- L'identification d'une prédisposition a des conséquences pour le patient et ses apparentés pour la surveillance et le traitement.

Conservation du rectum après traitement néoadjuvant du cancer rectal

Quentin DENOST

Unité de chirurgie colorectale - Centre Médico-chirurgical Magellan - CHU Bordeaux - 33604 PESSAC

quentin.denost@chu-bordeaux.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les indications et les modalités des traitements néoadjuvants du cancer du rectum non métastatique
- Savoir évaluer l'efficacité thérapeutique et définir la réponse complète
- Connaître les indications de la conservation du rectum
- Connaître les modalités de surveillance après conservation du rectum

LIEN D'INTÉRÊT

Aucun conflit d'intérêt concernant ce travail et la communication qui sera réalisée lors du congrès

MOTS-CLÉS

Sélection des patients ; évaluation répétée de la réponse tumorale et suivi rapproché ; décision médicale partagée

ABRÉVIATIONS

EL : Excision locale ; CRT : chimioradiothérapie ; TME : exérèse totale du mesorectum ; TNT : Traitement Néoadjuvant Total ; WW : Watch and Wait

Introduction

La préservation d'organe constitue un changement de paradigme dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer du rectum. Une des principales raisons d'explorer les stratégies de préservation d'organe est que l'amélioration du pronostic oncologique des cancers du rectum s'est faite au prix d'une morbidité élevée et d'une altération de la qualité de vie des patients en lien avec un syndrome de résection rectal. Même si l'objectif oncologique reste primordial, l'orientation actuelle dans la gestion du cancer du rectum est donc passée de l'amélioration des résultats oncologiques à la réduction de la morbidité chirurgicale et des séquelles fonctionnelles. La question de la qualité de vie après traitement devient essentielle. La validation récente de protocole de Traitement Néoadjuvant Total (TNT) (1,2) et l'amélioration des techniques d'évaluation de la réponse tumorale sont également deux facteurs majeurs du développement de la préservation d'organe dans le cancer du rectum.

Le nombre d'essais cliniques évaluant les stratégies de préservation d'organe telles que la prise en charge non opératoire de type *Watch and Wait*.

(WW) ou l'exérèse locale (EL) après chimioradiothérapie (CRT) ou TNT chez les patients atteints d'un cancer du rectum sont croissants. Habr-Gama et son équipe étaient les premiers au début des années 2000 à mettre en œuvre une approche opportuniste (sélection des patients uniquement selon la réponse tumorale, sans tenir compte du statut tumoral initial) incluant une stratégie de type « WW » chez les patients avec des réponses cliniques complètes après CRT (3). Cependant, les deux essais randomisés, AGOSOG (4) et GRECCAR 2 (5), ayant validé la préservation d'organe dans la prise en charge du cancer du rectum ont été basés sur une approche sélective (présélection des candidats à la conservation d'organe selon le statut initial de la tumeur puis selon la réponse) incluant une stratégie de type LE. Ces deux approches, opportuniste *versus* sélective, et ces deux stratégies, WW *versus* EL, ont jusqu'à présent été opposées alors qu'un continuum entre ces modalités de prise en charge dans la stratégie de conservation d'organe devrait pouvoir être proposé.

Bien que des publications récentes aient montré des résultats prometteurs des deux stratégies, WW et EL, avec un faible risque oncologique[6-8], quelques défis restent à relever avant la généralisation de la préservation rectale dans la pratique clinique. Parmi ces défis, l'amélioration de la sélection des patients et des méthodes d'évaluation de la réponse tumorale apparaît nécessaire.

Vingt ans de préservation d'organe dans le cancer du rectum

Le développement de la préservation d'organe pour les cancers du rectum localement évolués (mrT3/T4) provient principalement des travaux de l'équipe Brésilienne de Sao Paulo (3), à partir d'une approche opportuniste et reposant sur une stratégie de type WW. Ces résultats ont été secondairement renforcés par

des essais de phase II, italien incluant 63 patients et hollandais incluant 55 patients (9,10). Cette stratégie WW proposée à des patients avec une réponse complète clinique (cCR) après CRT a été rapportée dans plusieurs séries monocentriques depuis 10 ans avec cependant jusqu'à 30 % de repousse tumorale, la plupart étant récupérable chirurgicalement (11). La survie chez les patients avec réponse clinique complète inclus dans un protocole WW apparaît équivalente à celle des patients ayant eu une réponse histologique complète après TME. Il faut également noter que la plupart de ces séries, qui ont récemment été publiées ensemble dans une étude de registre multicentrique international [*International Watch & Wait Database* (IWWD)] (7), sont hétérogènes en termes de stade tumoral, de dose de rayonnement reçu, de chimiothérapie sensibilisante, de critères et de calendrier d'évaluation de la réponse tumorale et de protocoles de surveillance.

La seconde stratégie reposant sur l'EL au sein d'une approche sélective a été portée par les Américains avec l'essai ACOSOG (4), les Français avec l'essai GRECCAR 2 (5) puis GRECCAR 12 (12) et les Anglais avec l'essai STAR-TREC (13) en cours. La première étude multicentrique (ACOSOG) est un essai de phase II qui a inclus 79 patients entre 2006 et 2009 dans 26 institutions (4). Les critères de sélection étaient des patients porteurs de tumeurs cliniquement T2N0 à l'échoendoscopie ou à l'IRM, de 4 cm de diamètre maximum, infiltrant moins de 40 % de la circonférence du rectum et situées à moins de 8 cm de la marge anale. La seule étude de phase III est l'essai français GRECCAR 2 (5) qui a inclus 186 patients dans 15 institutions entre 2007 et 2012 et a comparé la tumorectomie à la TME chez les bons répondeurs, incluant des tumeurs T2 ou T3, de taille < 4 cm et situées à moins de 8 cm de la marge anale, N0 ou N1 (au maximum 3 ganglions de taille maximum 8 mm). Les critères d'inclusion de l'essai anglais (13) sont les cancers du bas rectum mrT1-T3b, N0, EMVI- avec une marge circonférentielle prédictive supra-millimétrique. En accord avec les données américaines, françaises et anglaises, l'approche sélective pour la stratégie de préservation d'organe concerne les cancers du bas et moyen rectum mrT2/3 < 4 cm de grand axe, le statut N est controversé : mrN0 ou mrN1 (≤ 3 ganglions de taille maximum 8 mm). Le *Dutch Colorectal Cancer Group* a mené une étude prospective, multicentrique (CARTS *study*) afin d'explorer la faisabilité de l'EL après CRT néoadjuvante chez les patients atteints d'un cancer du bas rectum cT1-3N0 (10,14). De manière similaire à la stratégie proposée dans GRECCAR 2, les patients avec une réponse tumorale significative (ycT0-2) 8 à 10 semaines après la CRT étaient éligibles pour une EL, qui consistait en une excision de toute l'épaisseur de la paroi rectale. Lorsque l'examen histologique révélait un *downstaging* insuffisant (ypT2-3), les patients bénéficiaient d'une TME complémentaire dans un délai de 4 à 6 semaines après l'EL. Les patients présentant une mauvaise réponse à l'évaluation clinique (ycT3-4) devaient subir une TME, 8 à 10 semaines après la CRT. Les données issues de ces études ayant évalué l'association approche sélective et EL, ont montré qu'une préservation d'organe est possible dans 60 % des cas, intégrant les patients avec une réponse sub-complète (ypT1Nx), 8 semaines après RCT. Le stade tumoral, le protocole d'évaluation de la réponse tumorale et le calendrier de surveillance des patients semblent homogènes entre ces études. En revanche, la chimiothérapie sensibilisante, l'optimisation du calendrier d'évaluation de la réponse tumorale et la radiothérapie endocavitaire n'ont pas été intégrées aux protocoles de ces études.

L'essai STAR-TREC en cours (NCT02945566) (13) explore la valeur du WW et d'EL, selon le degré de réponse après traitement néoadjuvant chez les patients atteints de la maladie à un stade précoce (cT1-T3bN0). Cet essai ouvre donc la porte dans la préservation d'organe à un possible continuum entre la stratégie de WW pour les réponses complètes et la stratégie d'EL pour les réponses subcomplètes.

Les critères d'évaluation de la préservation d'organe

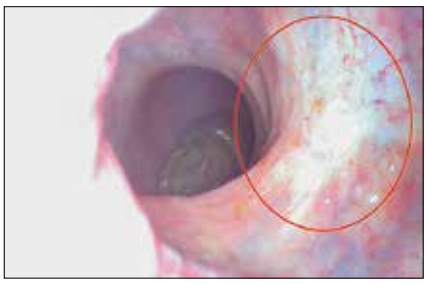
Les modalités d'évaluation de la réponse tumorale comprennent l'examen clinique, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et un bilan endoscopique (7,15). L'évaluation de la réponse à l'IRM est effectuée en séquence pondérée T2 et diffusion. Cette combinaison donne une précision diagnostique raisonnable pour la détection d'une réponse complète ou subcomplète.

Il existe différents critères utilisés pour définir les réponses tumorales complètes ou subcomplètes. Les critères d'Amsterdam/Maastricht (16) apparaissent les mieux adaptés pour définir la réponse tumorale (17).

La réponse clinique complète est définie par :

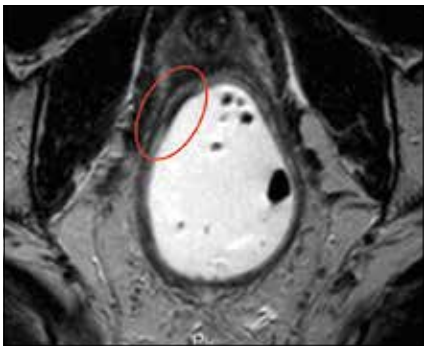
Toucher rectal et rectoscopie : pas de tumeur palpable, aucun matériel tumoral résiduel ou cicatrice blanchâtre avec petites télangiectasies (figure 1A) ;

Figure 1A : Réponse endoscopique complète



IRM : réduction en taille de la lésion avec fibrose résiduelle seulement (signal limité sur la séquence en diffusion), parfois associée à un épaississement de la paroi résiduelle en raison de l'œdème, pas de ganglion lymphatique suspect (TRG1) (figure 1B) ;

Figure 1B : Réponse radiologique complète (ymrTRG1)



Biopsie endoscopique : la biopsie ne doit pas être réalisée, surtout si les critères clinique, endoscopique et radiologiques sont remplis.

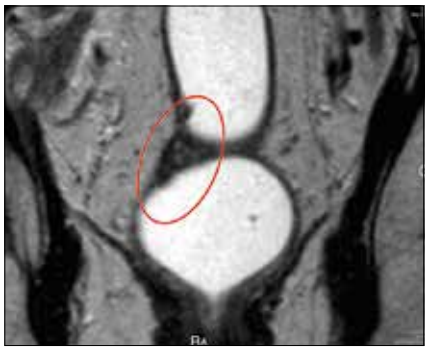
La réponse clinique subcomplète est définie par :

Toucher rectal et rectoscopie : la présence de petites irrégularités souples, y compris un ulcère résiduel, ou de petits nodules muqueux ou surélévation de la muqueuse, avec un léger érythème persistant de la cicatrice (Figure 2A)

Figure 2A : Réponse endoscopique subcomplète

IRM : *downstaging* évident avec fibrose résiduelle, mais aspect hétérogène ou irréguliers du signal (TRG2) (figure 2B) ;

Figure 2B : Réponse radiologique subcomplète (ymrTGR2)



Biopsie endoscopique : non obligatoire pour définir la réponse subcomplète.

La définition de la réponse subcomplète nécessite la prise en compte à la fois de la régression des ganglions lymphatiques et la présence de caractéristiques morphologiques associées avec la positivité de ganglions (bordure ronde, irrégulière et signal hétérogène) avec un diamètre de ≥5 mm. La stratégie d'EL peut être utilisé chez les patients présentant une réponse subcomplète, tant à des fins diagnostiques que thérapeutiques (4,14), bien que cette approche soit également associée à une augmentation de la morbidité si une exérèse mésorectale complémentaire est requise (5,6).

L'intérêt de l'imagerie fonctionnelle avec le 18F-FDG PET-TDM reste à définir et semble résider davantage dans l'identification des non-répondeurs qui ne sont pas candidats à la préservation d'organes que dans l'identification des patients en réponse complète (18,19). Jusqu'à présent, le 18F-FDG PET-TDM n'est pas assez précis pour sélectionner en toute sécurité des patients pour des stratégies de préservation d'organe.

L'optimisation de la réponse tumorale

Afin d'optimiser la réponse tumorale, différentes pistes peuvent être discutées : l'augmentation de l'intervalle libre entre la radiochimiothérapie et la chirurgie, l'intensification de la radiothérapie et le type et la séquence d'administration des chimiothérapies.

La première piste a pu être remise en cause après les résultats de l'essai randomisé GRECCAR 6 (20), comparant la chirurgie à 7 et 11 semaines après la fin du traitement par radiochimiothérapie conventionnelle (50 Gy et Xeloda). Le taux de réponse histologique complète (ypT0) qui était le critère principal n'était pas augmenté de façon significative en prolongeant l'attente avant d'opérer (17 % *vs.* 15 %). L'absence de différence significative dans GRECCAR 6 entre les deux groupes peut être au moins partiellement expliquée par la faible différence de délai entre 7 et 11 semaines. L'évaluation de nouveaux schémas thérapeutiques comprenant une augmentation de la dose de radiothérapie et l'introduction de la chimiothérapie de consolidation, ont révélé des taux accrus de réponse tumorale complète (21,22). De plus, les patients avec une cinétique favorable de la réponse tumorale constituent les candidats appropriés pour une stratégie de préservation d'organe avec des résultats positifs à long terme. Des données récemment publiées sur des réponses subcomplètes après une CRT révèlent que 90 % des patients ont présenté une réponse complète en bénéficiant d'une réévaluation supplémentaire au lieu d'une chirurgie radicale immédiate (23). Par conséquent, les patients présentant des irrégularités mineures lors du toucher rectal ou de l'endoscopie, à condition qu'il y ait une excellente réponse radiologique (ymrTRG1-2), peuvent bénéficier d'une attente supplémentaire et d'une réévaluation dans un intervalle de 6 à 8 semaines, ce d'autant qu'une chirurgie tardive dans ces conditions n'affecte par négativement les résultats oncologiques (7). Suivant ce concept, l'équipe brésilienne, pionnière dans l'implémentation de la préservation d'organe dans le cancer du rectum, se donne un délai de 6 mois après la RCT pour réunir les critères d'une réponse complète en cas de bonne réponse sur les évaluations précoces de la réponse à raison d'une évaluation toutes les 6 à 8 semaines (24).

Concernant la chimiothérapie néo-adjuvante, les résultats de deux essais randomisés de phase III sur le traitement néoadjuvant total (TNT) dans le cancer rectal localement avancé ont été présentés (PRODIGE 23 et RAPIDO) (1,2), montrant systématiquement de meilleurs résultats à court et à long terme avec le TNT par rapport au néoadjuvant standard : chimioradiothérapie de longue durée (CRT) ou radiothérapie de courte durée (SCRT). Ces résultats fournissent de nouvelles preuves de haut niveau pour approuver le TNT en tant que nouvelle option de gestion dans l'algorithme de traitement du cancer rectal de stade II-III. Le taux de réponse complète dans ces deux essais était de 28 % pour des tumeurs initialement localement avancées. L'essai GRECCAR 4 (25) a évalué la faisabilité d'une CRT adaptée en fonction de la réponse tumorale à la chimiothérapie d'induction (FOLFIRINOX 4 cycles) pour obtenir un taux de résection R0 minimum de 90 % dans les 4 bras de l'étude : les bons répondeurs (réduction du volume tumoral ≥ 75 %) ont été randomisés pour recevoir une chirurgie immédiate ou une CRT standard (Cap 50 : irradiation de 50 Gy et 1 600 mg/m^2 de capécitabine orale par jour) suivie d'une chirurgie ; et les mauvais répondeurs ont été randomisés en Cap 50 ou en CRT intensive (Cap 60, irradiation 60 Gy, bras D) avant la chirurgie. Il est intéressant de noter dans cette étude que les taux de réponse complète et subcomplète chez les patients ayant reçu FOLFIRINOX en induction suivie de CAP50 étaient de 68,4 % dans le groupe bon répondeur à la chimiothérapie d'induction *versus* 17,3 % dans le groupe mauvais répondeurs. Ces résultats soulignent l'intérêt que pourrait avoir la chimiothérapie d'induction dans la sélection

Tableau 1 : Modalités de surveillance des patients en préservation d'organe

Années	ACE	Toucher rectal	Rectoscopie	IRM rectale	TDM tap
1	3 mois	3-4 mois	3-4 mois	3-4 mois	3-4 mois
2	3 mois	3-4 mois	3-4 mois	3-4 mois	3-4 mois
3	3 mois	6 mois	6 mois	6 mois	6 mois
4	6 mois	6 mois	6 mois	6 mois	6 mois
5	6 mois	6 mois	6 mois	6 mois	6 mois

des patients à qui une préservation d'organe pourrait être proposée après CRT. L'essai GRECCAR12 (12), dont les inclusions ont été clôturées en juin 2020, a évalué le bénéfice potentiel de l'intensification de la chimiothérapie néoadjuvante dans une stratégie de préservation d'organe. Selon les mêmes critères d'inclusion que GRECCAR 2, les patients ont été randomisés entre FOLFIRINOX 4 cycles + CRT (50 Gy et capécitabine) et la CRT seule. Les bons répondeurs à l'IRM (taille ≤ 2 cm et TRG 1-3) ont bénéficié d'une tumorectomie ; seuls les ypT2 qui étaient N1 à l'imagerie ont eu une TME complémentaire. Le critère principal était le taux de préservation d'organe à 1 an avec des hypothèses de 60 % dans le bras standard et 80 % dans le bras avec chimiothérapie induction. L'intérêt de GRECCAR 12 est de pouvoir conserver les répondeurs sub-complets dans la stratégie de préservation d'organe. Les résultats sont en attente.

Appelt *et al*. (26) ont montré une relation dose-réponse hautement significative avec des doses de rayonnement de 50,4 à 70 Gy chez des patients avec cancer du rectum localement avancé. Cette gamme de doses est plus élevée que la gamme couramment utilisée pour les cancers du rectum, et les auteurs ont conclu qu'elle serait intéressante pour les protocoles WW. Dans une étude ultérieure de la CRT chez des patients atteints de cancer T2-T3 N0-N1 considérée pour une stratégie WW, Appelt *et al*. (27) ont délivré 60 Gy à la tumeur, 50 Gy aux ganglions lymphatiques et 5 Gy supplémentaires en curiethérapie endorectale. Un nombre remarquable de 78 % des patients ont eu une cCR 6 semaines après la fin du traitement. Environ un tiers des patients avaient un cancer rectal à un stade précoce, ce qui peut avoir contribué au taux de réponse élevé. L'essai randomisé européen OPERA a évalué l'augmentation de la dose de radiothérapie par radiothérapie de contact dans des stratégies de préservation d'organe (28), en comparant une radiochimiothérapie externe de 45 Gy + boost tumoral de 9 Gy à la même radiochimiothérapie + contact-thérapie de 90 Gy en 3 fractions. Les critères d'inclusion étaient les cancers du bas rectum T2/T3ab, taille maximale 5 cm. Le critère principal était la préservation d'organe à 3 ans. En juin 2020, le comité de surveillance indépendant a effectué une analyse intermédiaire des données et a conclu que les résultats obtenus dans le bras de radiothérapie de contact étaient prometteurs. Il a été recommandé d'arrêter le recrutement des patients et d'attendre un suivi de 3 ans pour publier les données oncologiques et de présenter la tolérance totale de l'excision mésorectale réalisée après irradiation à haute dose.

Les modalités de suivi des patients dans le cadre d'une préservation d'organe est rappelé dans le tableau 1.

Le point de vue des patients

Si la préservation d'organe après CRT est actuellement l'un des sujets les plus discutés dans la prise en charge du cancer du rectum, le point de vue des patients n'a été que peu étudié jusqu'à présent. L'acceptation de l'intensification des protocoles de CRT et de chimiothérapie d'induction ou de consolidation, la nécessité d'examens de suivi rapprochés et les taux de repousse locale doivent être expliqués aux patients et évalués. Dans une étude de 2019 de Gani *et al*. (29), dans lesquels des questionnaires ont été remplis par 49 patients diagnostiqués d'un cancer du rectum en attente d'un traitement multimodal, 83 % des patients rapportaient l'acceptation d'une stratégie de WW en cas de réponse complète. La grande majorité était prête à accepter un taux de repousse à 2 ans de 25 % et un protocole de suivi intensif (94 et 96 % des patients, respectivement). Des taux de guérison équivalents étaient une condition préalable à l'entrée dans la stratégie WW pour 55 % des patients. Compte tenu de ces données, il apparaît aujourd'hui primordial d'intégrer la décision partagée du patient dans le choix thérapeutique, et dans la stratégie de préservation d'organe (figure 1).

- Pour entrer dans une stratégie de préservation d'organe, les patients doivent être bien informés des résultats oncologiques, des risques de repousse tumorale ou de récidive, et disposer à subir un protocole de surveillance intensif

Références

1. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, *et al*. Unicancer Gastrointestinal Group and Partenariat de Recherche en Oncologie Digestive (PRODIGE) Group. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 May;22(5):702-715. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00079-6.
2. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, *et al*. RAPIDO collaborative investigators. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Jan;22(1):29-42. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6.
3. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, *et al*. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. Ann. Surg. 2004 ;240, 711–718.

4. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, *et al*. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015 Nov;16(15):1537-1546. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00215-6.

5. Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, *et al.* Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2017 Jul 29;390(10093):469-479. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31056-5.

6. Rullier E, Vendrely V, Asselineau J, *et al.* Organ preservation with chemoradiotherapy plus local excision for rectal cancer: 5-year results of the GRECCAR 2 randomised trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 May;5(5):465-474.

7. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, *et al.* IWWD Consortium. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. Lancet. 2018 Jun 23;391(10139):2537-2545.

8. Dattani M, Heald RJ, Goussous G, *et al.* Oncological and Survival Outcomes in Watch and Wait Patients With a Clinical Complete Response After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis. Ann Surg. 2018 Dec;268(6):955-967. doi: 10.1097/SLA.0000000000002761.

9. Pucciarelli S, De Paoli A, Guerrieri M, *et al.* Local excision after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: results of a multicenter phase II clinical trial. Dis Colon Rectum 2013;56:1349–56.

10. Verseveld M, de Graaf EJR, Verhoef C, *et al*. Chemoradiation therapy for rectal cancer in the distal rectum followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery (CARTS study). Br J Surg 2015;102:853–60.

11. Smith JJ, Strombom P, Chow OS, *et al*. Assessment of a Watch-and-Wait Strategy for Rectal Cancer in Patients With a Complete Response After Neoadjuvant Therapy. JAMA Oncol. 2019 Apr 1;5(4):e185896. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5896.

12. GRECCAR 12: Optimisation de la réponse pour la préservation d'organe dans le cancer du rectum chimiothérapie et radiochimiothérapie néoadjuvante versus radiochimiothérapie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02514278).

13. STAR-TREC: Can the Rectum be Saved by Watchful Waiting or TransAnal Surgery Following (Chemo)Radiotherapy *Versus* Total Mesorectal Excision for Early REctal Cancer? (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02945566)

14. Stijns RCH, de Graaf EJR, Punt CJA, *et al*. CARTS Study Group. Long-term Oncological and Functional Outcomes of Chemoradiotherapy Followed by Organ-Sparing Transanal Endoscopic Microsurgery for Distal Rectal Cancer: The CARTS Study. JAMA Surg. 2019 Jan 1;154(1):47-54. doi: 10.1001/jamasurg.2018.3752.

15. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E. ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv22-iv40. doi: 10.1093/annonc/mdx224.

16. Maas M, Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, *et al*. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. J Clin Oncol. 2011 Dec 10;29(35):4633-40. doi: 10.1200/JCO.2011.37.7176.

17. Fokas E, Appelt A, Glynne-Jones R, *et al*. International consensus recommendations on key outcome measures for organ preservation after (chemo)radiotherapy in patients with rectal cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2021 Dec;18(12):805-816. doi: 10.1038/s41571-021-00538-5.

18. Perez RO, Habr-Gama A, São Julião GP, *et al.* Optimal timing for assessment of tumor response to neoadjuvant chemora diation in patients with rectal cancer: do all patients benefit from waiting longer than 6 weeks? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84:1159–1165

19. Joye I, Deroose CM, Vandecaveye V, Karin Haustermans. The role of diffusion-weighted MRI and (18)F-FDG PET/CT in the prediction of pathologic complete response after radiochemotherapy for rectal cancer: a systematic review. Radiother Oncol. 2014 Nov;113(2):158-65. doi: 10.1016/j.radonc.2014.11.026.

20. Lefevre J, Mineur L, Kotti S, *et al.* Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). J Clin Oncol 2016; 34 : 3773-3780.

21. Habr-Gama A, São Julião GP, Vailati BB, *et al.* Organ preserva tion in cT2N0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy: the impact of radiation therapy dose-escalation and consolidation chemotherapy. Ann Surg. 2019;269:102–107.

22. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, *et al*. Timing of Rec tal Cancer Response to Chemoradiation Consortium. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in lo cally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015;16:957–966.

23. Hupkens BJP, Maas M, Martens MH, *et al.* Organ preservation in rectal cancer after chemoradiation: should we extend the ob servation period in patients with a clinical near-complete response? Ann Surg Oncol. 2018;25:197–203.

24. Habr-Gama A, São Julião GP, Fernandez LM, *et al.* Achieving a Complete Clinical Response After Neoadjuvant Chemoradiation That Does Not Require Surgical Resection: It May Take Longer Than You Think. Dis Colon Rectum 2019; 62: 802–808 DOI: 10.1097/DCR.0000000000001338.

25. Rouanet P, Rullier E, Lelong B, *et al*. and the GRECCAR Study Group. Tailored Treatment Strategy for Locally Advanced Rectal Carcinoma Based on the Tumor Response to Induction Chemotherapy: Preliminary Results of the French Phase II Multicenter GRECCAR4 Trial. Dis Colon Rectum. 2017 Jul;60(7):653-663. doi: 10.1097/DCR.0000000000000849.

26. Appelt AL, Ploen J, Vogelius IR, *et al*. Radiation dose-response model for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;85(1):74–80. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.05.017.

27. Appelt AL, Ploen J, Harling H, *et al.* High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. Lancet Oncol. 2015;16(8):919–27. doi:10.1016/S1470-2045(15)00120-5.

28. OPERA: Safety of a Boost (CXB or EBRT) in Combination With Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Early Rectal Adenocarcinoma (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02505750).

29. Gani C, Gani N, Zschaeck S, Eberle F, *et al*. Organ Preservation in Rectal Cancer: The Patients' Perspective. Front Oncol. 2019;9:318. doi:10.3389/fonc.2019.00318.

5

Les cinq points forts

- Une stratégie de préservation d'organe peut être proposée aux patients atteints d'un cancer du rectum avec une réponse complète ou subcomplète après traitement néoadjuvant.
- L'appréciation de la réponse tumorale par une équipe pluridisciplinaire dédiée comprend une évaluation clinique, endoscopique et radiologique.
- En cas de bonne réponse initiale, l'évaluation de la réponse est répétée toutes les 6 à 8 semaines, jusqu'à 16-24 semaines, afin d'optimiser le taux de réponse complète et subcomplète.
- L'intensification du traitement par chimiothérapie d'induction ou de consolidation, ou par radiothérapie endocavitaire, n'est pas encore validée.
- Pour entrer dans une stratégie de préservation d'organe, les patients doivent être bien informés des résultats oncologiques, des risques de repousse tumorale ou de récidive, et disposer à subir un protocole de surveillance intensif.

ENDOSCOPIE

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS

(Réponses consultables sur le site de la FMC-HGE)

➔ Endoscopie biliopancréatique et anatomie modifiée post chirurgicale

Stéphane KOCH (Besançon)

Question 1

1 seule réponse exacte

En cas d'antécédent de gastrectomie longitudinale en manchon (sleeve gastrectomie), et d'indication de traitement de lithiase de la voie biliaire principale, vous proposez en première intention :

- ❍ A. L'ablation chirurgicale des calculs par cholédocotomie
- ❍ B. Une écho-endoscopie thérapeutique
- ❍ C. Une entéroscopie pour atteindre la papille
- ❍ D. Une CPRE avec un duodénoscope

Question 2

1 seule réponse exacte

En cas d'antécédent de by-pass et d'indication de traitement de lithiase de la voie biliaire principale :

- ❍ A. Vous proposez en première intention l'ablation chirurgicale des calculs par cholédocotomie
- ❍ B. L'endoscopie permet de repérer l'anse afférente
- ❍ C. Il n'est possible d'atteindre la papille qu'avec un entéroscope
- ❍ D. Il est possible de créer une anastomose gastro-gastrique sous contrôle écho-endoscopique pour accéder à la voie biliaire

Question 3

1 seule réponse exacte

Après duodéno-pancréatectomie céphalique, en cas de récidive de cancer sur l'anastomose bilio-digestive :

- ❍ A. Vous proposez une cholédoco-duodénostomie
- ❍ B. Vous proposez une hépatico-gastrostomie
- ❍ C. Il est possible d'atteindre la papille avec un endoscope à vision axiale (coloscope ou entéroscope)
- ❍ D. La CPRE est réalisable avec un duodénoscope

➔ Traitements endoscopiques palliatifs des sténoses tumorales du tube digestif

Adrien SPORTES (Saint-Laurent-du-Var)

Question 1

1 seule réponse exacte

Concernant les endoprothèses œsophagiennes couvertes, la principale complication est :

- ❍ A. Une hémorragie
- ❍ B. La douleur rétrosternale
- ❍ C. Une fistule œso-trachéale
- ❍ D. Une perforation digestive

Question 2

1 seule réponse exacte

Concernant les endoprothèses duodénales :

- ❍ A. Les prothèses couvertes sont le plus souvent utilisées dans les pathologies néoplasiques
- ❍ B. L'utilisation d'endoprothèse duodénale doit être privilégiée chez les patients symptomatiques
- ❍ C. L'anastomose gastro jéjunale sous écho endoscopie doit être privilégiée en première intention
- ❍ D. Le taux de réinterventions est plus élevé chez les patients qui ont bénéficié d'une gastro-jéjunostomie chirurgicale par rapport aux prothèses duodénales

Question 3

1 seule réponse exacte

Concernant les prothèses coliques :

- ❍ A. Les prothèses non couvertes sont le plus souvent utilisées dans les pathologies néoplasiques.
- ❍ B. Ce traitement est indiqué en l'absence de signe clinique et radiologique d'occlusion, lorsque la tumeur n'est pas franchissable par un endoscope.
- ❍ C. Les traitements anti-angiogéniques sont contre-indiqués après la pose de prothèse colique
- ❍ D. Les sténoses longues ne sont pas une contre-indication à la pose de prothèse colique

➔ Prise en charge des lésions colorectales transformées

Mathieu PIOCHE (Lyon)

Question 1

1 seule réponse exacte

À propos de la transformation maligne des lésions colorectales :

- ❍ A. La plupart des lésions transformées ne contiennent aucun contingent bénin en surface
- ❍ B. La séquence de dégénérescence est souvent extrêmement rapide passant directement au stade de cancer T1 sans lésion prénéoplasique ou néoplasique intra-muqueuse
- ❍ C. La présence d'embol lymphovasculaire n'augmente pas le risque de métastase ganglionnaire
- ❍ D. La présence d'une invasion sous-muqueuse > 1 000 microns en l'absence d'autres critères péjoratifs ne justifie plus une colectomie complémentaire systématique.
- ❍ E. L'analyse histologique d'une lésion réséquée R0 a une très bonne concordance inter-observateur

Question 2

1 seule réponse exacte

À propos de la prédiction de la profondeur d'invasion :

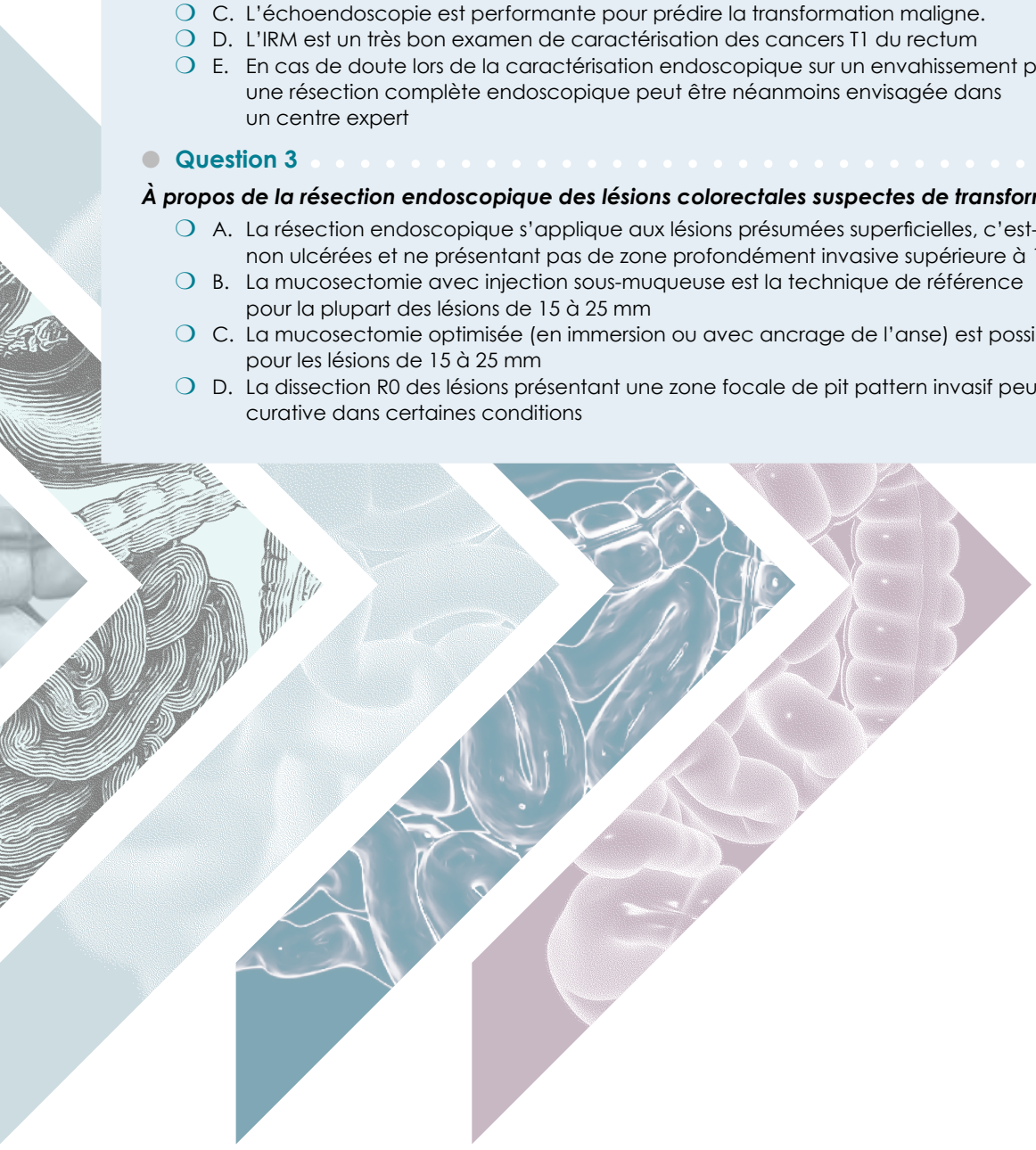
- ❍ A. La caractérisation endoscopique est fiable à 95 %
- ❍ B. L'échoendoscopie est performante pour différencier un T1 superficiel d'un T1 profond.
- ❍ C. L'échoendoscopie est performante pour prédire la transformation maligne.
- ❍ D. L'IRM est un très bon examen de caractérisation des cancers T1 du rectum
- ❍ E. En cas de doute lors de la caractérisation endoscopique sur un envahissement profond, une résection complète endoscopique peut être néanmoins envisagée dans un centre expert

Question 3

1 seule réponse fausse

À propos de la résection endoscopique des lésions colorectales suspectes de transformation :

- ❍ A. La résection endoscopique s'applique aux lésions présumées superficielles, c'est-à-dire non ulcérées et ne présentant pas de zone profondément invasive supérieure à 10 ou 15 mm
- ❍ B. La mucosectomie avec injection sous-muqueuse est la technique de référence pour la plupart des lésions de 15 à 25 mm
- ❍ C. La mucosectomie optimisée (en immersion ou avec ancrage de l'anse) est possible pour les lésions de 15 à 25 mm
- ❍ D. La dissection R0 des lésions présentant une zone focale de pit pattern invasif peut être curative dans certaines conditions



➔ Prise en charge endoscopique des complications de la chirurgie bariatrique

Julien BRANCHE (Lille)

Question 1

1 seule réponse fausse

Laquelle de ces interventions chirurgicales bariatriques n'est pas recommandée par la HAS :

- ❍ A. L'anneau gastrique ajustable
- ❍ B. La sleeve gastrectomie
- ❍ C. Le by-pass gastrique
- ❍ D. Le by-pass gastrique en oméga

Question 2

1 seule réponse exacte

Quelle est la réponse exacte :

- ❍ A. La chirurgie bariatrique peut être proposée à tout âge pour le traitement de l'obésité morbide
- ❍ B. La chirurgie bariatrique s'envisage en première intention si l'IMC est supérieur à 50 kg/m²
- ❍ C. La chirurgie bariatrique peut être proposée à un malade avec un IMC supérieur à 30 kg/m² s'il présente deux comorbidités associées
- ❍ D. La chirurgie bariatrique peut être proposée à un malade avec un IMC supérieur à 35 kg/m² s'il présente une comorbidité associée
- ❍ E. Toutes les techniques de chirurgie bariatrique ont la même efficacité sur la perte de poids.

Question 3

1 seule réponse exacte

Quelle est la réponse exacte :

- ❍ A. Le drainage interne par prothèses plastiques en double queue de cochon permet la cicatrisation de la plupart des fistules post opératoires
- ❍ B. La sleeve gastrectomie ne se complique jamais de sténose
- ❍ C. En cas de fistule, une prothèse métallique non couverte peut être positionnée
- ❍ D. En cas de fistule, la pose de prothèse est contre indiquée
- ❍ E. En cas de sténose après by-pass gastrique, une prothèse est indispensable

Endoscopie biliopancréatique et anatomie modifiée post chirurgicale

Stéphane KOCH

Service de Gastroentérologie cancérologie et endoscopie digestive - CHU Besançon, 3 Bd A.-Fleming - 25030 BESANCON Cedex

skoch@chu-besancon.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les principales modifications anatomiques
- Connaître les techniques d'abord endoscopique
- Connaître le matériel nécessaire
- Connaître les performances, les difficultés et les complications de ces techniques

LIENS D'INTÉRÊTS

Boston Sc
Ambu

MOTS-CLÉS

Anatomie modifiée
Antécédents chirurgicaux

ABRÉVIATIONS

PTBD percutaneous biliary drainage
CPRE cholangiographie retrograde par voie endoscopique
RYGB by pass gastrique en Y selon roux
DPC duodenopancreatectomie céphalique
EC-LAMS Electrocautery-Lumen-AppositionMetalic Stent
EUS-HG EUS guided hepaticogastrostomy
EUS-CD EUS guided choledocoduodenal
EUS-GBD EUS guided galbladderduodenal
EDGE Endoscopic ultrasound Directed transGastric ERCP
EDEE EUS-directed transenteric ERCP
IDEe Infirmière formée en endoscopie

Introduction

L'anatomie gastroduodénale ou biliaire modifiée par un antécédent chirurgical rend les traitements endoscopiques des pathologies des voies biliaires plus difficiles mais pas impossibles. La technique d'abord des voies biliaires va dépendre à la fois du type de montage chirurgical permettant ou non d'accéder à la papille par voie endoscopique simple mais également de l'indication du geste (lithiase, sténose maligne). En l'absence d'abord direct possible de la papille, différentes approches des voies biliaires sont maintenant possibles grâce au recours à l'échoendoscopie thérapeutique permettant de créer des anastomoses digestives qui redonnent accès à la papille ou des anastomoses biliodigestives permettant d'accéder aux voies biliaires intra hépatiques comme lors de l'hépaticogastrostomie.

Auparavant, en cas d'anatomie modifiée post-chirurgicale et de pathologie biliaire, le traitement radiologique par drainage percutané trans-hépatique (*Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage*, PTBD) a été utilisé en première intention. Le drainage trans-hépatique est maintenant concurrencé par l'endoscopie qui donne de meilleurs résultats en terme d'efficacité et de morbidité et surtout offre un meilleur confort pour le malade, mais nécessite une bonne compréhension des montages chirurgicaux pour décider de la voie d'abord optimale et une solide maîtrise des gestes techniques (1-3).

Principales modifications anatomiques

La connaissance des montages chirurgicaux est indispensable avant de programmer un geste biliaire endoscopique chez un patient présentant une anatomie modifiée. Elle permet à l'opérateur de choisir la bonne stratégie et d'anticiper le geste à réaliser ainsi que les alternatives en cas d'échec d'une première technique.

L'accès à la papille principale est conservé après anastomose cholédoco-bulbaire ou de sleeve gastrectomie

- **Anastomose cholédoco-bulbaire latéro-latérale :** l'anastomose se trouve en général immédiatement après le pylore. Le cholédoque n'est pas forcément interrompu, permettant alors un accès par la papille principale ou par l'anastomose. (Figure 1)
- **Gastrectomie longitudinale en manchon (Sleeve gastrectomie) :** la continuité anatomique reste physiologique, permettant une CPRE avec un duodénoscope. (Figure 2)
- **La gastrectomie selon Pean** ne modifie pas l'accès à la papille. (Figure 3)

L'accès aux voies biliaires est toujours envisageable avec un duodénoscope ou un endoscope à vision axiale par un trajet non physiologique après chirurgie avec anse montée en Y, gastrectomie selon Billroth II, gastrectomie totale ou duodéno-pancréatectomie céphalique mais est souvent complexe

Figure 1 : Anastomose cholédoco-bulbaire latéro-latérale

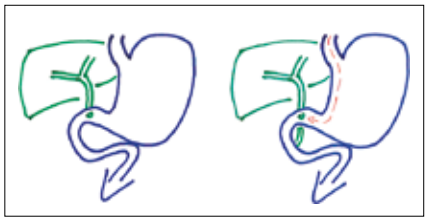


Figure 2 :
Sleeve gastrectomie

Figure 3 : Gastrectomie partielle selon Péan

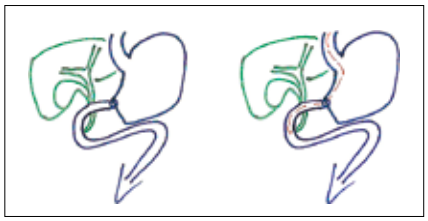


Figure 4 : Anastomose bilio-digestive sur anse jéjunale montée selon Roux

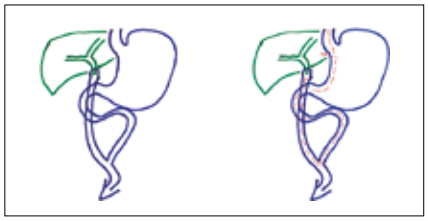


Figure 5 : Gastrectomie partielle selon Billroth II

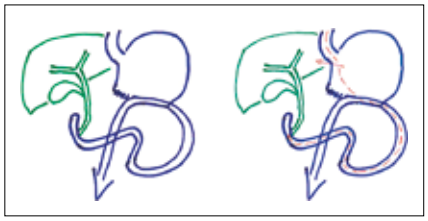
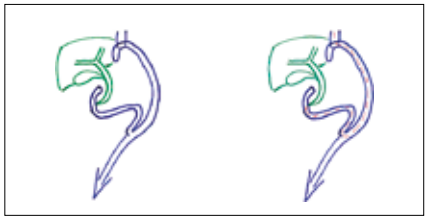


Figure 6 : Gastrectomie totale



- **Anastomose bilio-digestive sur anse montée jéjunale selon « Roux », sans résection gastrique**

Une anse jéjunale est montée pour confectionner une anastomose bilio-digestive. Le pied de l'anse est réalisé à un mètre en aval de l'angle duodéno-jéjunal. L'anse est longue pour limiter le reflux alimentaire dans l'anse montée et les angiocholites par reflux. (Figure 4)

- **Gastrectomie partielle selon Billroth II**

La ligne Z et le corps gastrique sont conservés. L'abord de la voie biliaire rétrograde en endoscopie nécessite le passage par l'œsophage puis l'estomac et l'anse afférente biliaire. L'abord de la papille principale dans l'anse afférente se fait en remontant de manière rétrograde dans le duodénum, avec un duodénoscope ou un endoscope à vision axiale. (Figure 5)

- **Gastrectomie totale**

L'anastomose est œsophago-jejunale termino-latérale avec une anse jéjunale montée « en Y selon ROUX ». Le cul de sac jéjunal, sous l'anastomose œso-jéjunale, plus ou moins long peut tromper l'endoscopiste. L'abord de la papille principale est théoriquement possible en rétrograde par le pied de l'anse en Y puis le duodénum grâce à un entéroscope mais cet abord est souvent très difficile. (Figure 6)

- **Duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC)**

L'abord de la voie biliaire rétrograde nécessite le passage par l'œsophage puis l'estomac et l'anse afférente biliaire. L'anastomose bilio-digestive est cholédoco ou hépatico-jéjunale. Quant à l'anastomose pancréato-digestive, elle peut être pancréato-jéjunale ou pancréato-gastrique (face postérieure du corps gastrique). L'abord de l'anastomose biliodigestive est possible avec un entéroscope mais est souvent très difficile. (Figure 7)

L'accès aux voies biliaires n'est possible qu'en utilisant l'échoendoscopie thérapeutique après by-pass gastrique RYGB, en Omega, ou simplifié

- **By-pass gastrique en Y selon Roux (Roux en Y Gastric Bypass/ RYGB)**

La partie haute de l'estomac est déconnectée de la grande partie inférieure. Puis, le chirurgien court-circuite l'estomac, en abouchant l'intestin grêle au niveau de la petite poche gastrique. Une gastrectomie en manchon peut être convertie en RYGB en raison d'une reprise de poids ou d'un RGO pathologique. (Figure 8)

- **Gastrectomie By-Pass en *Omega* modifié**

Le chirurgien crée une anastomose à la partie distale d'un estomac en manchon, 4 cm en amont du pylore avec l'intestin grêle sans création d'une anse montée en Y selon Roux. Ce montage est rapide à réaliser, mais donne des résultats insuffisants par rapport au RYGB de référence. Pour limiter le RGO, l'angle de His est conservé et l'anastomose gastro-jéjunale est faite avec un effet siphon. (Figure 9)

Figure 7 : Duodéno-pancréatectomie céphalique selon Whipple (DPC)

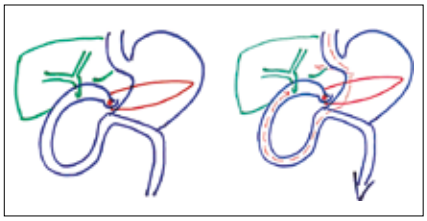


Figure 8 : By-pass gastrique en Y selon Roux (RYGB)

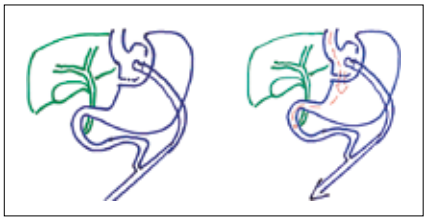


Figure 9 : Gastrectomie By-pass en *Omega* modifié

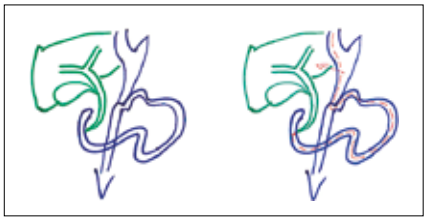
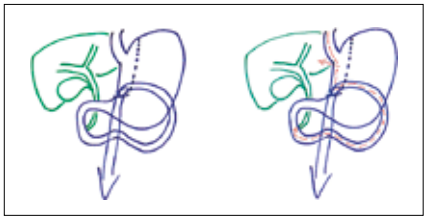


Figure 10 : Mini By-pass gastrique



- **Mini By-pass gastrique**

Le montage est réalisé sans anse montée en Y selon Roux. L'estomac est suturé de l'angle de His à la partie distale du corps comme pour une Sleeve. La section du corps gastrique est incomplète (suture sans coupe) et l'anastomose gastro jéjunale est réalisée de façon termino-latérale. (Figure 10)

Techniques d'abord endoscopique

CPRE classique

L'accès à la papille principale est conservé après anastomose cholédoco-bulbaire, gastrectomie partielle avec anastomose de type Billroth I, ou gastrectomie longitudinale en manchon (sleeve gastrectomie) : dans ces situations l'abord des voies biliaires n'est pas modifié et la CPRE est réalisée de façon classique.

CPRE avec abord rétrograde de la région papillaire (papille atteinte à partir du tube digestif d'aval)

C'est le cas classique du cathétérisme en cas de gastrectomie partielle avec anastomose de type Billroth II, pour lequel on peut utiliser un duodénoscope ou un endoscope à vision axiale. C'est également le cas des anastomoses bilio-digestives sur anse jéjunale montée en Y selon ROUX sans gastrectomie, duodéno-pancréatectomie céphalique selon Whipple, gastrectomie totale avec anse montée.

Après anastomose de type Billroth II, un endoscope à vision axiale est souvent utilisé pour aborder la papille principale : entéroscope, coloscope ou gastroscope. Le duodénoscope est moins utilisé car l'axe du canal opérateur et la direction des mouvements de l'érecteur ne sont pas adaptés pour cette situation (4,5). Le gastroscope a été utilisé par de nombreux auteurs (6,7). Des abords avec l'entéroscope ont été décrits mais n'ont pas d'intérêt technique, l'anse étant courte dans ce type de montage. La technique est néanmoins longue avec un succès technique incertain (8-10). Le cathétérisme de l'anse afférente permet de progresser jusqu'au fond de l'anse qui correspond au moignon bulbaire. Le retrait progressif permet ensuite d'explorer la paroi et d'apercevoir la papille en général à 3 h. La canulation peut se faire avec un sphinctérotome dont on inverse la courbure pour faciliter le cathétérisme biliaire. Une fois le fil guide en place, le sphinctérotome est utilisé avec un fil de coupe orienté vers le bas pour réaliser la sphinctérotomie en direction de la voie biliaire. La technique de coupe à la pointe sur une prothèse préalablement insérée dans la voie biliaire principale a également été utilisée tout comme la dilatation au ballon de l'orifice papillaire pour l'extraction d'un calcul biliaire par exemple. Par la suite, que ce soit l'extraction des calculs ou la pose d'un stent se fait de manière conventionnelle et plutôt aisément puisque l'extrémité de canal opérateur est située en dessous de la papille et dans l'axe de la voie biliaire.

En cas de gastrectomie totale avec anse montée (papille conservée), d'anastomose bilio-digestive sur anse jéjunale montée en Y selon Roux sans gastrectomie et en cas de duodéno-pancréatectomie céphalique selon Whipple, le cathétérisme des voies biliaires doit être tenté avec un endoscope à vision axiale de type entéroscope en raison de la longueur de l'anse située en aval de la papille. Dans cette situation l'accès à l'anse afférente est possible en endoscopie dans 62,5 à 100 % des cas selon les études (10). Le taux de succès de canulation est de l'ordre de 81 à 100 % si la papille est atteinte.

La progression est souvent difficile et est réalisée grâce au double ballon ou à la spire. Son succès technique est variable selon les études et dépend de la longueur de l'anse. De plus, tout le matériel habituel du cathétérisme ne peut être utilisé en raison de la longueur de l'endoscope et de la taille du canal opérateur. Il est souvent nécessaire de recourir aux techniques d'abord échoendoscopiques. Le choix de l'entéroscopie ou de l'échoendoscopie thérapeutique en première intention dépend actuellement des techniques et compétences disponibles localement.

Indications et techniques faisant intervenir l'échoendoscopie

Ces dernières années, de nouvelles techniques d'échoendoscopie interventionnelle ont permis d'envisager des alternatives à la classique CPRE :

- En cas d'échec de la CPRE ou d'emblée pour les anastomoses bilio-digestives sur anse jéjunale montée en Y selon Roux sans gastrectomie, duodéno-pancréatectomie céphalique selon Whipple, et gastrectomie totale avec anse montée.
- D'emblée pour les by-pass gastriques RYGB, en *Omega*, ou simplifiés

Ces techniques associent le savoir-faire de l'échoendoscopie diagnostique et de l'endoscopie thérapeutique. Elles sont réservées à des opérateurs entraînés, dans des établissements où les équipes de radiologie et de chirurgie peuvent intervenir en sauvetage. Les échanges se font en « échanges longs » nécessitant un binome infirmière d'endoscopie (IDEe) – Médecin endoscopiste, entraîné. L'opérateur doit maîtriser l'endoscopie, la radioscopie et l'échographie.

Il est encore plus important que d'habitude de respecter les étapes suivantes : indication soigneusement posée, geste bien maîtrisé, complication reconnue et traitée précocement.

Plusieurs techniques sont possibles : création d'anastomose digestive, accès biliaire direct, technique du rendez-vous, pose de prothèse antérograde. Pour finir, plusieurs types de prothèses sont disponibles et seront choisis en fonction de la voie d'abord et de l'indication.

L'échoendoscopie interventionnelle permet soit de créer une anastomose gastro-gastrique ou gastro-jéjunale, avec mise en place d'une prothèse d'apposition entre deux segments digestifs, permettant le rétablissement d'un accès à la papille ou à l'anastomose biliodigestive, soit d'aborder directement les voies biliaires le plus souvent par voie transhépatique.

Les anastomoses digestives sous échoendoscopie

Les anastomoses gastro-gastriques pourront être proposées pour les by-pass gastriques RYGB avec mise en place d'une prothèse d'apposition de 20 mm de diamètre entre le moignon gastrique et l'estomac exclu pour permettre l'accès au duodénum (11). Ce passage créé entre l'estomac proximal et le distal permet le passage d'un duodénoscope standard qui sera positionné dans le D2 en face de la papille. Plusieurs stratégies de programmation ont été décrites, en un, deux ou trois temps (12).

Il peut être préféré selon les conditions anatomiques une anastomose gastro-jéjunale toujours avec une prothèse d'apposition qui permettra soit d'emblée soit quelques jours plus tard le passage d'un duodénoscope ou d'un endoscope à vision axiale, en fonction du montage chirurgical.

L'alternative chirurgicale à ces techniques est la création d'une jéjunostomie à la peau sur l'anse montée le temps de régler le problème biliaire, confectionnée par le chirurgien, qui permettra l'accès à la papille. Cette stomie est agressive pour le confort du malade.

Dans cette indication, les taux de succès de la création d'une communication digestive est de l'ordre de 90 à 100 % permettant l'accès à la voie biliaire. Le taux de complication atteint 10 à 20 %. Ces complications sont la plupart du temps traitées médicalement mais elle sont parfois sévères et en rapport avec la migration précoce de la prothèse, c'est la raison pour laquelle l'abord de la voie biliaire est réalisé en plusieurs temps afin d'éviter la mobilisation de la prothèse. Au terme du traitement la communication digestive peut être refermée à l'aide de clips.

Les abords biliaires directs

L'abord direct des voies biliaires au niveau du foie gauche par voie transgastrique est possible sous contrôle échoendoscopique. L'abord hépatique se situe au niveau des segments 2 ou 3. Dans l'estomac, il faut éviter une entrée au-dessus de la ligne Z. En pratique, certaines situations comme la gastrectomie totale rendent cet abord hépatique compliqué. Par ailleurs, si l'accès à la papille ou à l'anastomose biliodigestive n'est pas possible, la technique du rendez-vous sera impossible. Cette technique ne sera donc pas abordée ici. En revanche, après ponction des voies biliaires intra-hépatiques gauches, il est possible de poser un stent biliaire de manière antérograde sur une sténose maligne avec un pôle distal de la prothèse en transpapillaire ou à travers l'anastomose biliodigestive ou une prothèse métallique totalement couvert ou partiellement couvert entre les voies biliaires gauches et l'estomac en fonction de l'indication. Le risque est le raccourcissement trop important et la non-couverture de la perforation gastrique et la fuite intra péritonéale (13-16). Cet accès hépatico-gastrique permettra éventuellement un nouvel abord si nécessaire notamment pour le traitement de la pathologie lithiasique intra hépatique.

La cholédocoduodénostomie sous échoendoscopie (EUS-CD) nécessite un contact anatomique entre le duodenum et la voie biliaire principale. Elle n'est donc pas applicable pour la plupart des montages chirurgicaux précédemment décrits.

Le drainage cholécysto-gastrique (EUS-GBD)

Le drainage d'une vésicule non exclue peut permettre un drainage biliaire en cas d'échec des autres techniques. La vésicule est abordée à partir de l'antre pré pylorique. Il est possible d'utiliser directement un stent d'apposition qui permet la perforation EC-LAMS (Hot Axios Boston Sc®, Hot Spaxus Taewong®).

Indication de cathétérisme pancréatique

Les antécédents permettant l'accès à la papille permettront le cathétérisme pancréatique par les mêmes techniques que les abords biliaires.

Lorsque l'abord de la papille n'est pas possible, seul un abord du canal pancréatique par voie transgastrique sera possible en échoendoscopie. Il s'agit d'une technique difficile à réserver aux centres experts.

Choisir son mode d'approche et le matériel utilisé

Il n'y a pas de consensus clair pour le choix de l'abord biliaire pour chaque situation anatomique. Celui-ci est laissé à la discrétion de l'opérateur en fonction de l'expertise locale après explication au malade et évaluation de la balance bénéfice/ risque.

La plupart des essais contrôlés a montré la supériorité des traitements endoscopiques sur les traitements radiologiques. Le choix de la technique endoscopique sera essentiellement guidé par le type de chirurgie car les techniques d'abord des voies biliaires vont dépendre de l'anatomie modifiée. La connaissance du montage chirurgical est donc un préalable incontournable avant toute endoscopie bilio-pancréatique dans cette situation.

Le deuxième point essentiel pour la prise de décision concernant la voie d'abord est la nature de l'obstacle biliaire (bénin ou malin) lors du bilan préthérapeutique.

L'abord des voies biliaires doit permettre ensuite de proposer un traitement endoscopique adapté à la situation rencontrée. Ainsi l'abord rétrograde des voies biliaires pour le traitement d'une lithiase cholédocienne sera préféré. En cas de pathologie tumorale non curable, l'hépaticogastrostomie sera privilégiée (prothèse transgastrique restant accessible en cas d'obstruction). Cependant, l'abord des voies biliaires par voie transgastrique permet également le traitement des pathologies lithiasiques grâce aux prothèses d'hépaticogastrostomie totalement couvertes (donc extirpables) et à la lithotritie intra-corporelle par Spyglass.

Conclusion

Dans les situations d'anatomie modifiée, l'abord des voies biliaires est donc la plupart du temps possible. Elle reste difficile et doit être pratiquée par des équipes maîtrisant à la fois les techniques du cathétérisme rétrograde et de l'échoendoscopie interventionnelle. Il est indispensable de disposer localement d'une équipe de radiologie interventionnelle et d'une équipe chirurgicale en cas d'échec ou de complication.

Références

1. Miller CS, Barkun AN, Martel M, Chen Y-I. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage for distal malignant obstruction: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Endosc Int Open. nov 2019;7(11):E1563-73.
2. Hedjoudje A, Sportes A, Grabar S, Zhang A, Koch S, Vuitton L, *et al.* Outcomes of endoscopic ultrasound-guided biliary drainage: A systematic review and meta-analysis. United Eur Gastroenterol J. févr 2019;7(1):60-8.
3. Sharaiha RZ, Khan MA, Kamal F, Tyberg A, Tombazzi CR, Ali B, *et al.* Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc. mai 2017;85(5):904-14.
4. Forbes A, Cotton PB. ERCP and sphincterotomy after Billroth II gastrectomy. Gut. sept 1984;25(9):971-4.
5. Osnes M, Rosseland AR, Aabakken L. Endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic papillotomy in patients with a previous Billroth-II resection. Gut. oct 1986;27(10):1193-8.

6. Park SB, Kim HW, Kang DH, Choi CW, Yoon KT, Cho M, *et al.* Sphincterotomy by triple lumen needle knife using guide wire in patients with Billroth II gastrectomy. World J Gastroenterol. 28 déc 2013;19(48):9405-9.

7. Byun JW, Kim JW, Sung SY, Jung HY, Jeon HK, Park HJ, *et al.* Usefulness of Forward-Viewing Endoscope for Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Patients with Billroth II Gastrectomy. Clin Endosc. nov 2012;45(4):397-403.

8. Kawamura T, Uno K, Suzuki A, Mandai K, Nakase K, Tanaka K, *et al.* Clinical usefulness of a short-type, prototype single-balloon enteroscope for endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with altered gastrointestinal anatomy: preliminary experiences. Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc. janv 2015;27(1):82-6.

9. Lin C-H, Tang J-H, Cheng C-L, Tsou Y-K, Cheng H-T, Lee M-H, *et al.* Double balloon endoscopy increases the ERCP success rate in patients with a history of Billroth II gastrectomy. World J Gastroenterol. 28 sept 2010;16(36):4594-8.

10. Krutsri C, Kida M, Yamauchi H, *et al.* Current status of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with surgically altered anatomy. World J Gastroenterol. 2019;25:3313-3333.

11. Carbajo AY, Kahaleh M, Tyberg A. Clinical Review of EUS-guided Gastroenterostomy (EUS-GE). J Clin Gastroenterol. janv 2020;54(1):1-7.

12. Bukhari M, Kowalski T, Nieto J, Kunda R, Ahuja NK, Irani S, *et al.* An international, multicenter, comparative trial of EUS-guided gastrogastrostomy-assisted ERCP versus enteroscopy-assisted ERCP in patients with Roux-en-Y gastric bypass anatomy. Gastrointest Endosc. sept 2018;88(3):486-94.

13. Paik WH, Park DH. Outcomes and limitations: EUS-guided hepaticogastrostomy. Endosc Ultrasound. nov 2019;8(Suppl 1):S44-9.

14. Paik WH, Lee TH, Park DH, Choi J-H, Kim S-O, Jang S, *et al.* EUS-Guided Biliary Drainage Versus ERCP for the Primary Palliation of Malignant Biliary Obstruction: A Multicenter Randomized Clinical Trial. Am J Gastroenterol. juill 2018;113(7):987-97.

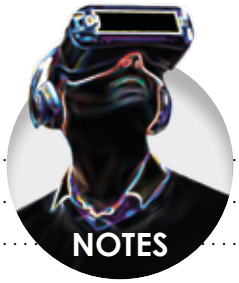
15. Vila JJ, Pérez-Miranda M, Vazquez-Sequeiros E, Abadia MA-S, Pérez-Millán A, González-Huix F, *et al.* Initial experience with EUS-guided cholangiopancreatography for biliary and pancreatic duct drainage: a Spanish national survey. Gastrointest Endosc. déc 2012;76(6):1133-41.

16. Park DH, Lee TH, Paik WH, Choi J-H, Song TJ, Lee SS, *et al.* Feasibility and safety of a novel dedicated device for one-step EUS-guided biliary drainage: A randomized trial. J Gastroenterol Hepatol. oct 2015;30(10):1461-6.

5.

Les cinq points forts

- Les données du compte rendu opératoire et/ ou de l'exploration endoscopique préalable sont cruciales pour choisir la bonne stratégie d'abord endoscopique.
- La disponibilité d'un opérateur maîtrisant les abords biliaires par voie échoendoscopique est un pré-requis pour traiter ces situations complexes.
- En cas d'échec technique ou de complications, il faut disposer d'une équipe de radiologie interventionnelle biliaire.
- Le choix de la technique et du matériel va dépendre du montage chirurgical et de la nature de l'obstacle.
- En fonction des antécédents chirurgicaux, on distingue :
  - L'accès à la papille conservé (sleeve gastrectomie ou Billroth II) : CPRE classique.
  - L'accès à la voie biliaire possible mais complexe (gastrectomie totale, DPC...) : CPRE avec entéroscope ou échoendoscopie thérapeutique.
  - L'accès à la voie biliaire impossible (ex by-pass) : création sous échoendoscopie d'une anastomose digestive ou biliodigestive.


NOTES

Traitements endoscopiques palliatifs des sténoses tumorales du tube digestif

Adrien SPORTES

Institut Arnault Tzanck - 116 rue commandant Cahuzac - 06700 SAINT-LAURENT-DU-VAR

adrien.sportes@free.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les indications et contre-indications du traitement prothétique en fonction de la situation anatomique
- Connaître les résultats à court et long terme du traitement prothétique
- Connaître les alternatives thérapeutiques endoscopiques du traitement prothétique
- Connaître la place de la chirurgie en situation palliative

LIEN D'INTÉRÊTS

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêts à déclarer

MOTS-CLÉS

Dysphagie ; Occlusion intestinale ; Endoprothèse digestive

ABRÉVIATIONS

PM = Prothèses métalliques

Introduction

Les indications d'endoprothèse digestive continuent de se développer depuis plusieurs années en oncologie digestive en complément des traitements conventionnels. La littérature actuelle se concentre principalement sur la gestion des sténoses tumorales œsophagienne, duodénale et colique. Mais la pose de prothèse digestive sur tout le tube digestif fait maintenant partie de l'arsenal thérapeutique de l'endoscopiste interventionnel. Ce dernier a maintenant à disposition une gamme de plus en plus polyvalente d'endoprothèses digestives, dans le but d'améliorer la qualité de vies de patients porteurs de pathologies néoplasiques avancées.

Les différents types de prothèses métalliques digestives (PM)

Actuellement, il existe une large gamme de prothèses digestives disponibles sur le marché avec des caractéristiques différentes en fonction du site à traiter. La connaissance des avantages et des inconvénients associés aux différentes prothèses est indispensable afin de sélectionner la prothèse adéquate en fonction de son indication. Les premières PM étaient fabriquées à partir de fils d'acier inoxydable. À l'heure actuelle, toutes les PM disponibles sont réalisées en nitinol, soit un alliage de nickel et de titane connu pour ses propriétés de mémoire de forme. Les PM en nitinol constituent une avancée majeure en raison de leur plus grande flexibilité comparée à celle des PM en acier inoxydable. Les PM peuvent être entièrement ou partiellement recouvertes d'une membrane constituée de divers matériaux afin d'éviter une prolifération tumorale intra prothétique. La plupart des PM ont des extrémités évasées ou une conception à double couche pour réduire la migration du stent. De même, pour diminuer le reflux gastro-œsophagien, certains fabricants proposent des variantes de PM avec des jupes distales.

Technique de pose

La pose d'une prothèse digestive se fait sous anesthésie générale avec intubation au moindre doute de stase œsophagienne. Il est recommandé de faire la procédure en décubitus dorsal sous contrôle fluoroscopique avec le repérage des extrémités de la tumeur par des marqueurs radio-opaques. Mais il également possible de le faire sans si la sténose peut être franchie par un endoscope. Dans le cas l'emploi d'un endoscope de petit diamètre type nasogastroscope est utile pour le franchissement de la tumeur et le contrôle du largage. L'utilisation d'un fil guide rigide est recommandé avec la mise en place et le largage de la prothèse sous contrôle fluoroscopique. Concernant la pose, la prothèse est compressée et insérée dans un cathéter à libération distale ou proximale. Selon la taille du cathéter porteur (> 10,5 Fr ou ≤ 10,5 Fr), la PM est déployée soit sur le fil guide (technique over-the-wire) soit à travers le canal opérateur de l'endoscope (through-the-scope [TTS]).

Tableau 1 : Différents types de prothèses métallique

Type de Stent	Indications	Avantages	Inconvénients
Non couvert	- Sténose duodénale - Sténose maligne du côlon	- Très faible risque de migration	- Risque d'obstruction du stent par croissance tumorale intra stent. - Impossible à retirer
Entièrement couvert	- Sténose maligne œsophagienne en situation palliative. - Obstruction d'un stent non couvert par prolifération tumorale intra stent	- Risque faible d'envahissement tumorale - Facile à retirer	- Risque de migration
Partiellement couvert	- Réduction du risque de migration chez les patients éligible à un stent entièrement couvert	- Faible risque de migration	- Envahissement tissulaire au niveau des bords du stent rendant son ablation difficile

Couverte, partiellement couverte, ou non couverte ? (tableau 1)

Actuellement, les PM disponibles sont couvertes, partiellement couvertes et non couvertes. Bien que tous ces types de PM aient été largement utilisés en pratique clinique, ils entraînent différentes complications. De nombreuses études ont rapporté que les PM non couvertes présentaient de trop nombreuses complications, telles que des saignements, des fistules ou un envahissement tumoral de la prothèse (1). La principale complication est l'envahissement tumoral de la prothèse de sorte que celle-ci s'occlue. Environ 17 à 36 % des PM non couvertes présentent un envahissement tumoral de la prothèse. Pour éviter cette complication, différents types de revêtement ont été développés pour recouvrir entièrement le stent (silicone, polytétrafluoroéthylène, etc.). Cependant, les prothèses couvertes sont associées à de nouvelles complications (tableau 2) dont la principale est la migration (2,3), imposant une reprise endoscopique pour retirer le stent. Afin d'éviter la migration principalement dans l'œsophage, des PM de plus grand diamètre (22-25 mm) ont également été proposées. Cependant, plusieurs études prospectives dans l'œsophage ont révélé un taux de complications majeures > 20 % correspondant à des hémorragies, perforations, et fistules (4). Plusieurs PM récemment développées ont des caractéristiques anti-migration avec une double couche (Niti-S Double, Taewoong Médical) (5) et une conception antidérapante (Hanarostent) (6)

Tableau 2 : Taux de complications des prothèses œsophagiennes

	Total (n=997) (59)
Dysphagie récidivante n (%)	**309 (31.0)**
▪ Migration	114 (11.4)
▪ Envahissement	136 (13.6)
▪ Impaction alimentaire	70 (7.0)
Complications n (%)	**461 (46.2)**
Majeurs	**207 (20.8)**
▪ Perforation	19 (1.9)
▪ Hémorragie	80 (7.9)
▪ Inhalation	51 (5.1)
▪ Fièvre	49 (4.9)
▪ Fistule	28 (2.8)
Mineurs	**336 (33.7)**
▪ Douleur	299 (30.0)
▪ Reflux	70 (7.0)

mais sans réduction significative de la migration (5,6). Des techniques de fixation de la prothèse comme la fixation par clips des standards, macro clips (Ovesco, Padlock) ou suture endoscopique ont déjà été décrites mais le risque de migration avec ce type de fixation mérite d'être comparé avec le risque de migration spontanée avant de conclure au bénéfice de cette fixation (7-9).

Système anti-reflux ?

La pose d'une prothèse œsophagienne au niveau de la jonction œsogastrique augmente le risque de reflux gastro-œsophagien. Des PM, avec des caractéristiques anti-reflux telles que des jupes ou des valves, ont été développées pour remédier à ce problème. Ces PM diminuent le reflux transprothétique par rapport à ceux sans caractéristique anti-reflux (10,11). Cependant, une étude (12) n'a rapporté aucune différence significative de la qualité de vie liée à la présence ou non d'une valve anti reflux. De même une étude de la SFED (13) a mis en évidence que les PM avec valve anti-reflux étaient efficaces pour prévenir le reflux, mais au prix d'un risque accru d'événements indésirables mineurs, tels que la migration et/ou l'obstruction. Sur la base de ces résultats, l'utilisation en routine de PM avec des caractéristiques anti-reflux n'a pas pu être recommandée.

Largage proximal ou distal ?

La majorité des PM utilisent un système de largage distal. Le positionnement précis de l'extrémité proximale de la PM peut être difficile dans certaines situations. Dans les sténoses du tiers supérieur de l'œsophage un largage proximal est recommandé car la pose précise de la collerette supérieure est nécessaire pour éviter une mauvaise tolérance du stent.

Œsophage

Indications

Efficacité Dysphagie en situation palliative

Plusieurs études contrôlées randomisées ont montré que la pose d'une prothèse œsophagienne dans le traitement de la dysphagie maligne a une efficacité supérieure à la thérapie photo dynamique, au laser et à la dérivation chirurgicale (14-16). Par ailleurs plusieurs méta-analyses confirment un taux de réussite technique lors de la pose proche de 100 %, ainsi que l'amélioration des scores de dysphagie en 24-48 heures suivant la procédure chez plus de 95 % des patients (17-19. La curiethérapie a également été largement utilisée pour le traitement des sténoses œsophagiennes malignes, ce traitement offre un avantage de survie et une meilleure qualité de vie que la pose d'une prothèse œsophagienne dans le cadre des sténoses œsophagiennes malignes (20,21). Cependant, la curiethérapie nécessite plus de temps pour soulager la dysphagie que le placement d'une PM (21). Elle présente plusieurs limites, notamment sa disponibilité limitée, des difficultés techniques et la nécessité d'une expertise dédiée, et le traitement est limité en termes de dose maximale de rayonnements, limitant le recours à cette technique.

La principale question réside sur le choix du type de prothèse à utiliser. La dernière recommandation de l'ESGE sur les prothèses œsophagiennes (22) suggère de poser une prothèse entièrement ou partiellement couverte concernant la dysphagie maligne. Une étude comparative récente n'a pas retrouvé de différence entre ces deux types de prothèses (23). Le principal inconvénient bien identifié des prothèses partiellement couvertes est la difficulté d'extraction en cas d'intolérance.

Fistule œsophagienne tumorale

Les fistules œso-trachéales sont des complications courantes du cancer de l'œsophage, avec des taux d'incidence de 5 à 26 % (24-26). Cette complication est secondaire à une infiltration tumorale ou à la radio-chimiothérapie. Dans cette indication, plusieurs études ont montré que les PM couvertes étaient très efficaces, avec un taux de réussite de 67 à 100 % (26-29). L'ESGE recommande la mise en place d'une prothèse œsophagienne métallique dans cette indication (22). En cas de persistance d'une fistule, la pose d'une prothèse trachéale complémentaire dans un second temps peut être envisagée afin d'éviter une inhalation chronique correspondant à une toux chronique associée à des épisodes de pneumopathie récidivante (22).

Avant une chirurgie curatrice

Chez les patients présentant un adénocarcinome œsophagien de stade III (localement avancé), une chimiothérapie ou une chimio-radiothérapie préopératoire est recommandée (30). Durant cette période, la dysphagie peut être invalidante dans l'attente de l'efficacité du traitement néoadjuvant. La pose d'une prothèse œsophagienne a été utilisée comme un « traitement d'attente » de la chirurgie, afin d'améliorer la dysphagie et permettre ainsi une alimentation orale pendant le traitement initial. Cependant, l'utilisation des prothèses œsophagiennes comme « traitement d'attente » de la chirurgie a un impact négatif sur les résultats oncologiques (31-33). Les frottements mécaniques causés par la prothèse entraînent une fibrose qui complique la résécabilité de la lésion primitive. De plus, les prothèses augmentent le taux de cellules tumorales circulantes et la chimiothérapie augmente l'incidence des complications liées aux prothèses, telles que la migration et l'apparition d'une fistule (34,35). Par conséquent, la mise en place d'une sonde d'alimentation entérale ou d'une gastrostomie percutanée est préférable à la mise en place d'une prothèse dans cette indication (36).

Dysphagie avant radio et/ ou chimiothérapie

L'utilisation concomitante de la radiothérapie à la pose d'une prothèse œsophagienne a été étudiée afin d'améliorer la dysphagie. Cette approche combinée peut potentiellement conduire à une amélioration de la dysphagie ainsi qu'une amélioration de la survie globale (37). Néanmoins, dans une étude japonaise 51 % des patients ont présenté des événements indésirables majeurs dans le cadre de cette association thérapeutique, tels que des fistules, des hémorragies ou des perforations (38), suggérant la pose d'une prothèse dans un second temps, c'est-à-dire en cas d'échec de la radiothérapie. Les indications sont à discuter au cas par cas avec l'oncologue, idéalement en RCP. Dans cette indication, il est préférable d'utiliser les prothèses de plus faible diamètre.

Estomac et duodénum

Les tumeurs malignes du pancréas, des voies biliaires et de l'estomac sont souvent diagnostiquées à des stades avancés et non éligibles à une prise en charge chirurgicale curatrice, mais plutôt à une chimiothérapie ou à des soins palliatifs. Dans ce contexte, la sténose duodénale ou gastrique est définie comme l'obstruction mécanique du pylore ou du duodénum secondaire à une compression/ infiltration loco-régionale qui rend difficile, voire impossible, l'alimentation orale. Les symptômes sont généralement des nausées, des vomissements post prandiaux, des douleurs abdominales, et il en résulte un amaigrissement. Pendant de nombreuses décennies, la gastro-jéjunostomie chirurgicale par laparotomie était la seule alternative. Cependant, la plupart des patients présentant une sténose duodénale ont une maladie avancée et ne sont pas de bons candidats à une chirurgie. En raison du risque chirurgical élevé et de l'espérance de vie courte qui caractérisent la majorité de ces patients, des approches moins invasives ont été développées.

Prothèse Duodénale

Depuis la fin des années 90, la pose de prothèse duodénale est devenue le traitement de référence mini-invasif des sténoses duodénales malignes. Au fil du temps, plusieurs types d'endoprothèses entérales métalliques ont été conçus. Actuellement, les PM entérales disponibles sont en nitinol, permettant ainsi une grande flexibilité. Plusieurs études sur les prothèses duodénales ont montré un taux élevé de réussite technique lors de la pose : généralement supérieur à 90 %, ainsi qu'un bon taux de réussite clinique, variant de 63 à 97 % (39).

Prothèse couverte ou non couverte ?

Une revue systématique et une méta-analyse publiées en 2014 et incluant 9 études (849 patients) ont confirmé que les PM couvertes ont un taux d'obstruction plus faible mais en même temps, comme on pouvait le prévoir, un risque de migration plus élevé (16 % *vs.* 3 % p < 0.0001) (40). De même il existe également un risque d'angiocholite et de pancréatite secondaire à la compression/ occlusion de l'ampoule avec les prothèses couvertes (41,42). Par conséquent, les prothèses non couvertes sont toujours considérées comme la référence dans cette indication.

Quelle stratégie thérapeutique à adopter

Les cancers de la tête du pancréas sont accompagnés d'une sténose duodénale d'emblée chez 10 à 20 % des patients. En cas d'ictère, une prothèse biliaire métallique doit être positionnée avant la mise en place de la prothèse duodénale. Cependant il n'y a pas d'indication à un drainage biliaire préventif sans ictère ou dilatation de la voie biliaire principale avant la mise en place d'une prothèse duodénale. Dans ces cas-là, Il faut éviter dans la mesure du possible de couvrir la région vatérienne par la prothèse duodénale surtout, en l'absence d'ictère préexistant. L'accès endoscopique est en effet rendu alors très difficile en cas de survenue secondaire d'une sténose biliaire. L'accès endoscopique au travers des mailles de la prothèse duodénale est beaucoup plus aléatoire. Cependant un drainage biliaire sous écho-endoscopie de type cholédoco-duodénostomie (43,44) au travers de la prothèse duodénale ou hépatico-gastrostomie (45) peut être alors proposé avant de recourir à un drainage per cutané.

Anastomose gastro-jéjunale sous écho-endoscopie

Au cours des dernières années, une technique innovante a émergé dans cette indication permettant la création d'une anastomose gastro-jéjunale guidée sous écho endoscopie (EUS-GE) (46) grâce à l'avènement de stents d'apposition luminale. En effet, les stents métalliques d'apposition luminale (LAMS) sont des stents courts en forme d'haltère entièrement recouverts de nitinol tressé, spécialement conçus pour les procédures interventionnelles en écho-endoscopie. Dans cette procédure le jéjunum proximal est ponctionné au travers de l'estomac créant ainsi une anastomose gastro-jéjunale par le largage de la prothèse d'apposition.

Quelle que soit la technique adoptée, les données de plusieurs études ont rapporté un taux de réussite technique et clinique assez élevé, allant de 81 à 96 % (47) et un taux de complications assez faible : de 0 à 21 % (47-49).

Chirurgie

Les techniques chirurgicales ont également évolué avec maintenant dans la plupart des cas des anastomoses gastro-jéjunales (GJ) mini-invasive sous coelioscopie. Récemment, les résultats de 27 études incluant 2 354 patients (1 306 traités avec prothèse et 1 048 avec GJ chirurgicale) ont mis en évidence une survie prolongée chez les patients avec une performance statut acceptable ayant pu bénéficier d'une GJ, par rapport à ceux ayant eu une prothèse duodénale (50). La fréquence des réinterventions était presque trois fois plus élevée dans le groupe prothèse duodénale, liée au dysfonctionnement du stent (migration, obstruction) et représentant la principale limite des prothèses dans cette indication. Cependant, l'étude a mis en évidence que le délai moyen de la reprise alimentaire et de la durée d'hospitalisation étaient plus courts dans le groupe prothèse par rapport au groupe chirurgie.

Tableau 3 : Comparaison des différentes procédures dans la prise en charge des sténoses duodénales

	Étude	Comparaison	Nombre de patients	Succès technique	Succès clinique	Durée hospitalisation (d, median)	reinter-vention	Complications
Jeurnink *et al.* (60), 2010	Multi-centrique Pros-pective	Duodénale PM *vs.* GJ chirurgicale	PM:21	20/21 (95.2 %)	17/21 (80.9 %)	7	7/18 (38.8 %)	8/21 (38.1 %)
			Chirurgie 18	17/18 (94.4 %)	14/18 (77.7 %)	15	2/18 (11 %)	5/21 (23.8 %)
Chen *et al.* (61)(2, 2017	Multi-centrique Pros-pective	EUS GE *vs.* Duodénale PM	EUS-GE: 30	26/30 (86.7 %)	25/30 (83.3 %)	11.3 ± 6.6	1/30 (4.3 %)	5/30 (16.7 %)
			PM: 52	49/52 (94.2 %)	35/52 (67.3 %)	9.5 ± 8.3	10/52 (28.6 %)	6/52 (11.5 %)
Khashab *et al.*[(49) technical success, adverse events (AEs, 2017	Multi-centrique Pros-pective	EUS GE *vs.* Open GJ	EUS-GE: 30	26/30 (87 %)	26/30 (87 %)	11.6 ± 6.6	1/30 (3 %)	5/30 (16.7 %)
			Open GJ: 63	63/63 (100 %)	57/63 (90 %)	12 ± 8.2	9/63 (14 %)	16/63 (25 %)
Perez-Miranda *et al.* (62), 2017	Multi-centrique Pros-pective	EUS GE *vs.* Laparoscopic GJ	EUS-GE: 25[1]	23/25 (88 %)	21/25 (90 %)	9.4	NA	3/25 (12 %)
			LGJ: 29	29/29 (100 %)	28/29 (90 %)	8.9	NA	12/29 (41 %)
Ge *et al.* (63), 2019	Multi-centrique Pros-pective	EUS GE *vs.* Duodenal PM	EUS-GE: 22; PM: 78	22/22 (100 %)	21/22 (95.5 %)	7.4 ± 9.1	2/22 (8.3 %)	5/22 (20.8 %)
				78/78 (100 %)	60/78 (76.3 %)	7.9 ± 8.2	31/78 (32 %)	39/78 (40.2 %)

Prises ensemble (tableau 3), ces données soulignent qu'une sélection correcte des patients est probablement l'étape cruciale pour obtenir un résultat clinique satisfaisant dans ces trois stratégies. On recommande la pose d'une prothèse duodénale en première intention, compte tenu du caractère moins invasif. L'anastomose gastro-jéjunale sous écho-endoscopie se positionne pour le moment en seconde intention chez des patients altérés, après l'échec de pose ou la dysfonction de la prothèse duodénale. En pratique, la chirurgie de dérivation n'est presque plus pratiquée.

Côlon et rectum

Le cancer colorectal est l'une des tumeurs malignes les plus courantes en France. Étant donné le caractère potentiellement obstructif des cancers colorectaux, la mise en place d'une prothèse colique peut être efficace dans plusieurs situations cliniques. La prise en charge d'un cancer colorectal inopérable (métastatique ou en raison de comorbidités contre indiquant la chirurgie) en occlusion paraît une alternative séduisante et sûre vis-à-vis d'une dérivation chirurgicale en urgence. Enfin, la pose d'une prothèse peut se discuter dans le cadre de compression extrinsèque colorectale.

Cancer colorectal obstructif en situation palliative

Les endoprothèses non couvertes sont le traitement de première intention (51) car les taux de succès technique sont de 85 à 100 % et les taux de succès clinique de 80 à 100 % (52). De plus, les taux de morbidité et de mortalité rapportés sont très en faveur de cette technique compte tenu d'un taux de perforation inférieur à 10 % et d'une mortalité liée à la technique inférieure à 1 % (53). Enfin, la mise en place d'une endoprothèse colique définitive est supérieure à la chirurgie en termes de mortalité à 30 jours, de risque de stomie définitive et de délai quant à l'instauration d'une chimiothérapie (54).

Il est recommandé d'utiliser des prothèses métalliques auto-expansibles non couvertes afin de limiter le risque de migration de 4 cm au moins plus longue que la sténose. Les limites de ce traitement endoscopique sont les sténoses longues. Les endoprothèses doivent être évitées dans les sténoses du bas/ moyen rectum, car il existe un risque de syndrome rectal lié à l'endoprothèse et l'efficacité clinique est inférieure à celle des endoprothèses pour les sténoses du côlon gauche (55,56). Ce traitement n'est pas indiqué en l'absence de signe clinique et radiologique d'occlusion, même lorsque la tumeur n'est pas franchissable par un endoscope (51). Ce traitement est également contre indiqué en cas de perforation, de souffrance colique d'amont clinique et/ ou radiologique, de **cancer** du bas ou du moyen rectum, d'occlusion du grêle par incarcération associée. La pose de prothèse colique doit être réalisée par voie endoscopique et sous contrôle radiologique dans un délai de 12 à 24 heures par un opérateur entraîné après une préparation par voie rectale (57).

Une concertation médico-chirurgicale doit avoir lieu avant toute décision de pose d'une endoprothèse colique. L'indication de celle-ci doit s'intégrer dans la stratégie thérapeutique globale du patient en tenant compte de son opérabilité, de l'extension de la maladie, de son état général et de la perspective d'une chimiothérapie (56).

Dans la stratégie thérapeutique du TNCD, « la prothèse colique en situation palliative (métastases non résécables, patient non opérable) est une option (recommandation : grade C). Elle réduit le recours à la stomie, la durée d'hospitalisation et la morbi-mortalité ; elle permet de commencer plus rapidement une chimiothérapie et pourrait ainsi réduire les coûts. Dans cette situation, la chirurgie est l'autre option, à privilégier chez les patients les plus jeunes ou sans comorbidité importante ».

Initialement, les données de la littérature suggéraient qu'un traitement à base de Bévacizumab était associé à une augmentation du risque de perforation chez les patients porteurs d'une endoprothèse colique. Cette association était alors contre-indiquée (54,56,58). Une étude récente remet toutefois en cause les premiers résultats rapportés et suggère que le risque de perforation en cas de chimiothérapie à base de Bévacizumab n'est pas augmenté (55). L'ESGE suggère qu'un traitement anti-angiogénique peut être envisagé chez les patients après la mise en place d'un stent colique mais contre-indique la pose chez les patients déjà sous traitement anti-angiogénique tel que le Bévacizumab (51).

Néanmoins, le TNCD mentionne que : « compte tenu du risque majoré de perforation colique, il est recommandé de ne pas administrer un traitement anti-angiogénique chez des patients porteurs d'une prothèse colique (accord d'experts). De même, il est recommandé de ne pas mettre en place une prothèse colique chez un patient traité par un anti-angiogénique ».

Dans le doute il est nécessaire d'attendre des résultats d'études supplémentaires avant la pose de prothèse colique dans cette situation précise.

En cas de sténose colique par compression extrinsèque, la mise en place de prothèse colique connaît des résultats plus mitigés avec moins de succès technique et clinique, cependant, ces situations sont souvent le lot de maladies tumorales très évoluées pour lesquelles une prise en charge chirurgicale n'est pas envisageable. Le traitement endoscopique est alors recommandé en première intention (51).

Conclusion

La pose de stent fait partie de l'arsenal thérapeutique en oncologie digestive principalement chez les patients dont la prise en charge oncologique n'est plus curatrice. Les stents sont utilisés dans de plus en plus d'indications permettant de surmonter des situations complexes telles que les dysphagies ou les occlusions. Leur caractère mini-invasif en est l'intérêt principal chez des patients le plus souvent altérés.

Références

1. Ihab I El Hajj, Thomas F Imperiale, Douglas K Rex. Treatment of esophageal leaks, fistulae, and perforations with temporary stents: evaluation of efficacy, adverse events, and factors associated with successful outcomes [Internet]. [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: Gastrointest Endosc. 2014 Apr;79(4):589-98. doi: 10.1016/j.gie.2013.08.039. Epub 2013 Oct 11
2. Reijm AN, Didden P, Schelling SJC, Siersema PD, Bruno MJ, Spaander MCW. Self-expandable metal stent placement for malignant esophageal strictures – changes in clinical outcomes over time. Endoscopy. janv 2019;51(1):18-29.

3. Medeiros VS, Martins BC, Lenz L, Ribeiro MSI, de Paulo GA, Lima MS, *et al*. Adverse events of self-expandable esophageal metallic stents in patients with long-term survival from advanced malignant disease. Gastrointest Endosc. août 2017;86(2):299-306.

4. Verschuur EML, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Effect of stent size on complications and recurrent dysphagia in patients with esophageal or gastric cardia cancer. Gastrointest Endosc. avr 2007;65(4):592-601.

5. Verschuur EML, Homs MYV, Steyerberg EW, Haringsma J, Wahab PJ, Kuipers EJ, *et al*. A new esophageal stent design (Niti-S stent) for the prevention of migration: a prospective study in 42 patients. Gastrointest Endosc. janv 2006;63(1):134-40.

6. Walter D, Berg MW van den, Hooft JE van, Boot H, Scheffer RCH, Vleggaar FP, *et al*. A new fully covered metal stent with anti-migration features for the treatment of malignant dysphagia. Endoscopy. déc 2014;46(12):1101-5.

7. Vanbiervliet G, Filippi J, Karimdjee BS, Venissac N, Iannelli A, Rahili A, *et al*. The role of clips in preventing migration of fully covered metallic esophageal stents: a pilot comparative study. Surg Endosc. janv 2012;26(1):53-9.

8. Irani S, Baron TH, Gluck M, Gan I, Ross AS, Kozarek RA. Preventing migration of fully covered esophageal stents with an over-the-scope clip device (with videos). Gastrointest Endosc. mai 2014;79(5):844-51.

9. Yang J, Siddiqui AA, Kowalski TE, Loren DE, Khalid A, Soomro A, *et al*. Esophageal stent fixation with endoscopic suturing device improves clinical outcomes and reduces complications in patients with locally advanced esophageal cancer prior to neoadjuvant therapy: a large multicenter experience. Surg Endosc. mars 2017;31(3):1414-9.

10. Dua KS, Kozarek R, Kim J, Evans J, Medda BK, Lang I, *et al*. Self-expanding metal esophageal stent with anti-reflux mechanism. Gastrointest Endosc. mai 2001;53(6):603-13.

11. Shim CS, Jung IS, Cheon YK, Ryu CB, Hong SJ, Kim JO, *et al*. Management of malignant stricture of the esophagogastric junction with a newly designed self-expanding metal stent with an antireflux mechanism. Endoscopy. avr 2005;37(4):335-9.

12. Blomberg J, Wenger U, Lagergren J, Arnelo U, Agustsson T, Johnsson E, *et al*. Antireflux stent versus conventional stent in the palliation of distal esophageal cancer. A randomized, multicenter clinical trial. Scand J Gastroenterol. 2010;45(2):208-16.

13. Coron E, David G, Lecleire S, Jacques J, Le Sidaner A, Barrioz T, *et al*. Antireflux versus conventional self-expanding metallic Stents (SEMS) for distal esophageal cancer: results of a multicenter randomized trial. Endosc Int Open. juin 2016;4(6):E730-6.

14. Palliation of inoperable esophageal carcinoma: a prospective randomized trial of laser therapy and stent placement - PubMed [Internet]. [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9015054/

15. Aoki T, Osaka Y, Takagi Y, Okada R, Shinohara M, Tsuchida A, *et al*. Comparative study of self-expandable metallic stent and bypass surgery for inoperable esophageal cancer. Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus. 2001;14(3-4):208-11.

16. Sharma P, Kozarek R, Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Role of esophageal stents in benign and malignant diseases. Am J Gastroenterol. févr 2010;105(2):258-73; quiz 274.

17. Nagaraja V, Cox MR, Eslick GD. Safety and efficacy of esophageal stents preceding or during neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. J Gastrointest Oncol. avr 2014;5(2):119-26.

18. Hindy P, Hong J, Lam-Tsai Y, Gress F. A Comprehensive Review of Esophageal Stents. Gastroenterol Hepatol. août 2012;8(8):526-34.

19. Hussain Z, Diamantopoulos A, Krokidis M, Katsanos K. Double-layered covered stent for the treatment of malignant oesophageal obstructions: Systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 14 sept 2016;22(34):7841-50.

20. Bergquist H, Wenger U, Johnsson E, Nyman J, Ejnell H, Hammerlid E, *et al*. Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus. 2005;18(3):131-9.

21. Homs MYV, Steyerberg EW, Eijkenboom WMH, Tilanus HW, Stalpers LJA, Bartelsman JFWM, *et al*. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. Lancet Lond Engl. 23 oct 2004;364(9444):1497-504.

22. Spaander MCW, Bogt RD van der, Baron TH, Albers D, Blero D, Ceglie A de, *et al*. Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2021. Endoscopy. juill 2021;53(7):751-62.

23. Persson J, Smedh U, Johnsson Å, Ohlin B, Sundbom M, Nilsson M, *et al*. Fully covered stents are similar to semi-covered stents with regard to migration in palliative treatment of malignant strictures of the esophagus and gastric cardia: results of a randomized controlled trial. Surg Endosc. 2017;31(10):4025-33.

24. Shin JH, Song H-Y, Ko G-Y, Lim J-O, Yoon H-K, Sung K-B. Esophagorespiratory fistula: long-term results of palliative treatment with covered expandable metallic stents in 61 patients. Radiology. juill 2004;232(1):252-9.

25. Balazs A, Kupcsulik PK, Galambos Z. Esophagorespiratory fistulas of tumorous origin. Non-operative management of 264 cases in a 20-year period. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. nov 2008;34(5):1103-7.

26. May A, Ell C. Palliative treatment of malignant esophagorespiratory fistulas with Gianturco-Z stents. A prospective clinical trial and review of the literature on covered metal stents. Am J Gastroenterol. avr 1998;93(4):532-5.

27. Hu Y, Zhao Y-F, Chen L-Q, Zhu Z-J, Liu L-X, Wang Y, *et al*. Comparative study of different treatments for malignant tracheoesophageal/bronchoesophageal fistulae. Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus. 2009;22(6):526-31.

28. Murthy S, Gonzalez-Stawinski GV, Rozas MS, Gildea TR, Dumot JA. Palliation of malignant aerodigestive fistulae with self-expanding metallic stents. Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus. 2007;20(5):386-9.

29. Sarper A, Oz N, Cihangir C, Demircan A, Isin E. The efficacy of self-expanding metal stents for palliation of malignant esophageal strictures and fistulas. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. mai 2003;23(5):794-8.

30. 1. Cancer de l'œsophage | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépato-gastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: https://www.snfge.org/content/1-cancer-de-loesophage

31. Vleggaar FP. Stent placement in esophageal cancer as a bridge to surgery. Gastrointest Endosc. oct 2009;70(4):620-2.

32. Mariette C, Gronnier C, Duhamel A, Mabrut J-Y, Bail J-P, Carrere N, *et al*. Self-expanding covered metallic stent as a bridge to surgery in esophageal cancer: impact on oncologic outcomes. J Am Coll Surg. mars 2015;220(3):287-96.

33. Kjaer DW, Nassar M, Jensen LS, Svendsen LB, Mortensen FV. A bridging stent to surgery in patients with esophageal and gastroesophageal junction cancer has a dramatic negative impact on patient survival: A retrospective cohort study through data acquired from a prospectively maintained national database. Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus. 1 févr 2017;30(3):1-7.

34. Maruthachalam K, Lash GE, Shenton BK, Horgan AF. Tumour cell dissemination following endoscopic stent insertion. Br J Surg. sept 2007;94(9):1151-4.

35. Lecleire S, Di Fiore F, Ben-Soussan E, Antonietti M, Hellot M-F, Paillot B, *et al*. Prior chemoradiotherapy is associated with a higher life-threatening complication rate after palliative insertion of metal stents in patients with oesophageal cancer. Aliment Pharmacol Ther. 15 juin 2006;23(12):1693-702.

36. Löser C, Aschl G, Hébuterne X, Mathus-Vliegen EMH, Muscaritoli M, Niv Y, *et al*. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition--percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). Clin Nutr Edinb Scotl. oct 2005;24(5):848-61.

37. Tinusz B, Soós A, Hegyi P, Sarlós P, Szapáry L, Erős A, *et al*. Efficacy and safety of stenting and additional oncological treatment versus stenting alone in unresectable esophageal cancer: A meta-analysis and systematic review. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. juin 2020;147:169-77.

38. Nishimura Y, Nagata K, Katano S, Hirota S, Nakamura K, Higuchi F, *et al.* Severe complications in advanced esophageal cancer treated with radiotherapy after intubation of esophageal stents: a questionnaire survey of the Japanese Society for Esophageal Diseases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 août 2003;56(5):1327-32.

39. van Halsema EE, Rauws EA, Fockens P, van Hooft JE. Self-expandable metal stents for malignant gastric outlet obstruction: A pooled analysis of prospective literature. World J Gastroenterol. 21 nov 2015;21(43):12468-81.

40. Pan Y, Pan J, Guo L, Qiu M, Zhang J. Covered versus uncovered self-expandable metallic stents for palliation of malignant gastric outlet obstruction: a systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol. 30 sept 2014;14:170.

41. Maetani I, Ukita T, Tada T, Shigoka H, Omuta S, Endo T. Metallic stents for gastric outlet obstruction: reintervention rate is lower with uncovered versus covered stents, despite similar outcomes. Gastrointest Endosc. avr 2009;69(4):806-12.

42. Shi-Yi L, Ai-Wu M, Yi-Ping J, Zhen-Lei W, Hao-Sheng J, Yong-Dong L, *et al.* Placement of duodenal stents across the duodenal papilla may predispose to acute pancreatitis: a retrospective analysis. Diagn Interv Radiol Ank Turk. août 2012;18(4):360-4.

43. Sportes A, Benamouzig R, Aireini G. Endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy with a lumen-apposing metal stent through an uncovered metal duodenal stent. Endosc Int Open [Internet]. déc 2018 [cité 4 janv 2022];6(12). Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30505931/

44. Mangiavillano B, Robles-Medranda P, Sportes A, A A, C F, C B, *et al.* Lumen-apposing metal stent through the meshes of duodenal metal stents for palliation of malignant jaundice. Endosc Int Open [Internet]. mars 2021 [cité 4 janv 2022];9(3). Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33655029/

45. Sportes A, Camus M, Prat F. Endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy versus percutaneous transhepatic drainage for malignant biliary obstruction after failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a retrospective expertise-based study from two centers - PubMed [Internet]. [cité 4 janv 2022]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28567118/

46. Khashab MA, Baron TH, Binmoeller KF, Itoi T. EUS-guided gastroenterostomy: a new promising technique in evolution. Gastrointest Endosc. mai 2015;81(5):1234-6.

47. Carbajo AY, Kahaleh M, Tyberg A. Clinical Review of EUS-guided Gastroenterostomy (EUS-GE). J Clin Gastroenterol. janv 2020;54(1):1-7.

48. Itoi T, Ishii K, Ikeuchi N, Sofuni A, Gotoda T, Moriyasu F, *et al.* Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography-guided double-balloon-occluded gastrojejunostomy bypass (EPASS) for malignant gastric outlet obstruction. Gut. févr 2016;65(2):193-5.

49. Khashab MA, Bukhari M, Baron TH, Nieto J, El Zein M, Chen Y-I, *et al.* International multicenter comparative trial of endoscopic ultrasonography-guided gastroenterostomy versus surgical gastrojejunostomy for the treatment of malignant gastric outlet obstruction. Endosc Int Open. avr 2017;5(4):E275-81.

50. Mintziras I, Miligkos M, Wächter S, Manoharan J, Bartsch DK. Palliative surgical bypass is superior to palliative endoscopic stenting in patients with malignant gastric outlet obstruction: systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. oct 2019;33(10):3153-64.

51. van Hooft JE, Veld JV, Arnold D, Beets-Tan RGH, Everett S, Götz M, *et al.* Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2020. Endoscopy. mai 2020;52(05):389-407.

52. Sebastian S, Johnston S, Geoghegan T, Torreggiani W, Buckley M. Pooled analysis of the efficacy and safety of self-expanding metal stenting in malignant colorectal obstruction. Am J Gastroenterol. oct 2004;99(10):2051-7.

53. Small AJ, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic placement of self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: long-term outcomes and complication factors. Gastrointest Endosc. mars 2010;71(3):560-72.

54. Liang T, Sun Y, Wei Y, Yang D. Palliative treatment of malignant colorectal obstruction caused by advanced malignancy: a self-expanding metallic stent or surgery? A system review and meta-analysis. Surg Today. janv 2014;44(1):22-33.

55. Lee HJ, Hong SP, Cheon JH, Kim TI, Kim WH, Park SJ. Clinical Outcomes of Self-Expandable Metal Stents for Malignant Rectal Obstruction. Dis Colon Rectum. janv 2018;61(1):43-50.

56. Endoscopy and Cancer Committee of the French Society of Digestive Endoscopy (SFED) and the French Federation of Digestive Oncology (FFCD). Place of colorectal stents in therapeutic management of malignant large bowel obstructions. Endoscopy. juin 2014;46(6):546-52.

57. Cancer colorectal métastatique | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépato-gastroentérologie et d'oncologie digestive https://www.snfge.org/content/cancer-colorectal-metastatique

58. van Halsema EE, van Hooft JE, Small AJ, Baron TH, García-Cano J, Cheon JH, *et al.* Perforation in colorectal stenting: a meta-analysis and a search for risk factors. Gastrointest Endosc. juin 2014;79(6):970-982.e7; quiz 983.e2, 983.e5.

59. Kim KY, Tsauo J, Song H-Y, Kim PH, Park J-H. Self-Expandable Metallic Stent Placement for the Palliation of Esophageal Cancer. J Korean Med Sci. juill 2017;32(7):1062-71.

60. Jeurnink SM, Steyerberg EW, van Hooft JE, van Eijck CHJ, Schwartz MP, Vleggaar FP, *et al.* Surgical gastrojejunostomy or endoscopic stent placement for the palliation of malignant gastric outlet obstruction (SUSTENT study): a multicenter randomized trial. Gastrointest Endosc. mars 2010;71(3):490-9.

61. Chen Y-I, Itoi T, Baron TH, Nieto J, Haito-Chavez Y, Grimm IS, *et al.* EUS-guided gastroenterostomy is comparable to enteral stenting with fewer re-interventions in malignant gastric outlet obstruction. Surg Endosc. juill 2017;31(7):2946-52.

62. Perez-Miranda M, Tyberg A, Poletto D, Toscano E, Gaidhane M, Desai AP, *et al.* EUS-guided Gastrojejunostomy Versus Laparoscopic Gastrojejunostomy: An International Collaborative Study. J Clin Gastroenterol. déc 2017;51(10):896-9.

63. Ge PS, Young JY, Dong W, Thompson CC. EUS-Guided Gastroenterostomy versus Enteral Stent Placement for Palliation of Malignant Gastric Outlet Obstruction. Surg Endosc. oct 2019;33(10):3404-11.

5.

Les cinq points forts

- Lorsqu'une chirurgie à visée curative est programmée, la pose d'une prothèse œsophagienne n'est pas recommandée.
- La pose d'une prothèse œsophagienne concomitante à l'utilisation de radiothérapie ou de chimiothérapie doit être discutée au cas par cas avec l'oncologue compte tenu du risque d'événements indésirables.
- Une prothèse œsophagienne entièrement ou partiellement couverte peut être indiquée en situation palliative en cas de sténose maligne symptomatique.
- En cas de sténose duodénale néoplasique symptomatique, la pose d'une endoprothèse est à privilégier.
- En cas de cancer colique gauche obstructif en situation palliative les endoprothèses non couvertes sont une alternative à la colostomie.

Polype colorectal « difficile » : que faire et ne pas faire avant d'adresser à un endoscopiste « expert » ?

Frédéric MONZY

Hépato-Gastroentérologie - Clinique Claude Bernard - 1 rue du père Colombier - 81000 ALBI

Frederic.monzy@elsan.care

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les polypes pour lesquels le recours à un endoscopiste «expert» peut être nécessaire
- Connaître les gestes à éviter
- Savoir-faire une iconographie de qualité

LIEN D'INTÉRÊTS

Aucun

MOTS-CLÉS

Polype colorectal, caractérisation, chromoendoscopie

ABRÉVIATIONS

ESGE: European Society of Gastro-enterological Endoscopy
EMR: Endoscopic Mucosal Resection

Introduction

La prise en charge endoscopique des lésions colorectales et le niveau d'expertise nécessaire a considérablement évolué ces dernières années tant dans l'approche stratégique que du matériel plus performant permettant de repousser les limites de la résection « monobloc » de plus grandes lésions, dans le respect des règles carcinologiques et l'obtention de marges saines ou R0. Cependant, même si la formation à ces techniques est de plus en plus accessible, la courbe d'apprentissage reste longue et périlleuse. Les progrès techniques ont étendu l'accès de l'endoscopie à l'espace sous muqueux et solutionné bon nombre des difficultés initiales des procédures. Face à une lésion colorectale, l'endoscopiste doit se poser deux questions :

- La tumeur est-elle à risque d'envahissement sous muqueux profond ?
- Suis-je capable de l'enlever en une pièce unique ?

La caractérisation endoscopique grâce à la maîtrise des outils de classification doit permettre de prédire au plus juste et en temps réel ce risque carcinologique.

Les polypes pour lesquels le recours à un endoscopiste « expert » peut être nécessaire

Les difficultés pour la résection d'un polype colo rectal dans la perspective d'une exérèse « en bloc » avec marges de sécurité peuvent déjà se situer dans sa localisation. La connaissance de ses propres limites face à ces situations est donc importante avant de tenter ce type de résection. Selon une étude réalisée par Pohl *et al.*, 10,1 % des polypectomies seraient incomplètes (1). Les lésions péri-orificielles (valvulaires, appendiculaires, diverticulaires) le bas fond cæcal, les angles coliques ou la jonction anorectale mais également, à un moindre degré les haustrations ou plis doivent être considérés comme des situations à risque de compromettre une résection complète et à risque de complications. Après les localisations difficiles, la deuxième difficulté peut être liée à la taille du polype dont l'évaluation reste très subjective. Cela ne doit plus être un critère de choix pour tenter ou non une résection endoscopique qui, si elle reste difficile, est toujours comparativement moins morbide dans les études cas-témoins que la chirurgie même mini invasive (2). Le recours à un endoscopiste expert pour les lésions jugées « trop grosses » permettra d'éviter une chirurgie pour une lésion bénigne et d'éviter de réséquer en plusieurs fragments un cancer superficiel, voire invasif. Si la résection par mucosectomie endoscopique (Endoscopic Mucosal Resection : EMR) est la référence pour les lésions planes ou sessiles avancées jusque à 10 mm, en revanche, au-delà, le taux de résection R0 diminue à 75 % et jusque à 50 % pour les lésions de plus de 15 mm (3). Le recours à la résection en immersion a un peu modifié ces limites pour la mucosectomie monobloc (4). D'après Fuccio *et al.* 2017, les patients présentant une lésion colique suspecte d'envahissement sous-muqueux superficiel de plus de 20 mm nécessitant

une résection en bloc devraient être adressés dans un centre expert pour leur évaluation et prise en charge si les techniques de résection monobloc avec marges de sécurité ne sont pas maîtrisées (5). Le critère le plus important est cependant celui de la suspicion d'envahissement sous muqueux suspecté grâce à la caractérisation endoscopique qui doit alors conduire à confier le patient à un centre référent. Un envahissement profond doit rester la seule contre-indication à la résection endoscopique. La cible de la dissection sous muqueuse reste avant tout la lésion T1sm1 ou l'infiltration tumorale ne dépasse pas la limite de 1 000 microns avec un risque ganglionnaire faible (< 1 %). La maîtrise des classifications portant sur l'analyse morphologique et l'architecture tissulaire (PARIS, LST, le *pit pattern* de KUDO et modifié par Nagata) et vasculaire (SANO, NICE) est alors indispensable. L'élaboration de classifications simplifiées (JNET, CONECCT) facilite grandement cette étape primordiale dans la décision (6,7). Les tumeurs ulcérées (PARIS III) avec un *pit pattern* absent (KUDO Vn) ou un *vascular pattern* absent par zones (SANO IIIB) ou un statut JNET 3/ CONECCT III sont prédictives d'une infiltration sous muqueuse profonde et d'un échec de l'endoscopie curative (8). En deçà, toutes les lésions sont éligibles à une prise en charge endoscopique et doivent être confiées à un centre endoscopique plus spécialisé si la technique n'est pas maîtrisée.

Quels sont les gestes à éviter

L'endoscopiste devra s'attacher à préserver l'intégrité de la tumeur en prenant garde aux traumatismes liés à l'endoscope lui-même pour ne pas gêner l'iconographie (9). Il faut éviter de réaliser des biopsies des lésions coliques pour en estimer la malignité. Elles représentent un échantillonnage minimaliste et n'influencent pas la décision thérapeutique. De plus, elles provoquent l'apparition d'une fibrose cicatricielle pouvant compromettre ou compliquer la résection potentiellement curative (10). De même, l'injection sous-muqueuse ne doit plus être utilisée comme un argument diagnostique pour l'évaluation de la résécabilité d'une lésion colorectale superficielle. L'utilisation de clips de repérage n'est pas recommandée sur la lésion elle-même et leur caractère instable diminue leur intérêt dans cette indication. Dans ses dernières recommandations, l'ESGE fixe les indications et les modalités précises de la procédure de tatouage sous muqueux (à 3 cm en aval de la lésion) mais qui doit être réservé aux lésions difficilement visibles (3).

Savoir faire une iconographie de qualité

le développement des endoscopes de nouvelle génération en haute définition munis de zoom permet l'acquisition d'images d'excellente qualité jusqu'à l'analyse fine et précise de l'architecture et de la vascularisation des lésions. L'iconographie filmée devrait être privilégiée aux photographies mais la généralisation des enregistreurs vidéo est encore insuffisante. Les progrès technologiques permettront certainement à l'avenir la communication plus rapide avec les centres experts pour une aide à la décision. La qualité des préparations coliques sera toujours le préalable à une description fiable. L'utilisation des pompes de lavage, la mobilisation du patient pour des angles d'analyse différents seront des atouts importants. L'étude de la tumeur devra comporter deux temps : une évaluation macroscopique générale en lumière blanche et une analyse de la surface de la lésion tout en veillant avec soin à ne pas traumatiser celle-ci. Il sera préférable de commencer par prendre du recul pour une analyse pertinente de la lésion en évaluant précisément ses contours puis se rapprocher progressivement de façon la plus stable possible pour une étude précise au mieux à l'aide du zoom. L'analyse en immersion permettra également de « démasquer » des zones suspectes, non visibles en insufflation du simple effet de la pesanteur. La rétrovision sera une étape indispensable pour une analyse globale et complète. Enfin et surtout, les données de la chromoendoscopie réelle ou virtuelle permettront la description précise de la surface de la lésion et serviront de base à la caractérisation et à la décision thérapeutique. La coloscopie initiale devra par ailleurs s'attacher à réaliser un examen complet, afin de ne pas méconnaître d'autres lésions. Il faut également lors de cette coloscopie initiale traiter toutes les éventuelles lésions métachrones accessibles à un traitement endoscopique d'emblée.

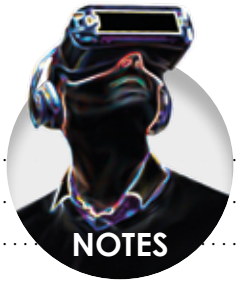
Références

1. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, *et al*. Incomplete polyp resection during colonoscopy-results of the complete adenoma resection (CARE) study. Gastroenterology 2013.144 (1), 74-80 e71.
2. Fung TLD, Chan PT, Lee HM, Kwok KH. Case-Matched Analysis Comparing Endoscopic Submucosal Dissection and Surgical Removal of Difficult Colorectal Polyps. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2018;28:1188-1191.
3. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, *et al*. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy 2017;49(3):270-97
4. Yamashina T, Uedo N, Akasaka T, *et al*. Comparison of underwater and conventional endoscopic mucosal resection (EMR) for intermediate- size colorectal polyps. Gastroentero- logy 2019;157(2):451-461.e2.
5. Fuccio L, Ponchon T. Colorectal endoscopic submucosal dissection (ESD). Best Pract Res Clin Gastroenterol 2017;31(4):473-80.
6. Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR, Kashida H, *et al*. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. Endoscopy 2001;33:367-73.
7. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. Gastrointest Endosc 2003;58:S3-43.
8. 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. © Georg Thieme Verlag KG; 2019 Oct;7(10):E1197–206.
9. Kim HG, Thosani N, Banerjee S, *et al*. Effect of prior biopsy sampling, tattoo placement, and snare sampling on endoscopic resection of large nonpedunculated colorectal lesions. Gastrointestinal Endoscopy 2015;81:204-13.
10. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, *et al*. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. Endoscopy 2015;47(9):829-54.

5

Les cinq points forts

- Les patients ayant un polype de résection difficile et sans critère prédictif d'envahissement sous- muqueux profond ne doivent pas être confiés au chirurgien sans avis endoscopique « expert ».
- La caractérisation endoscopique en lumière blanche et par chromoendoscopie virtuelle est primordiale pour la décision thérapeutique endoscopique ou chirurgicale.
- Les biopsies endoscopiques sont à éviter si une résection endoscopique est envisageable à l'issue de la caractérisation.
- Une iconographie de qualité, support de la décision pour référer un patient à un centre expert, nécessite le recours à des endoscopes de haute définition.
- Il faut savoir renoncer à une résection de polype si elle nécessite une compétence particulière.


NOTES

Mucosectomie en immersion

Jérémie JACQUES

2 Avenue Martin Luther King - CHU Dupuytren - 87100 LIMOGES

jeremiejacques@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître le principe et la technique
- Connaître les indications
- Connaître les résultats et les risques de complications

LIEN D'INTÉRÊTS

Aucun lien d'intérêt en lien avec ce texte

MOTS-CLÉS

Mucosectomie ; mucosectomie sous marine
Ad nome, polypes

Alors que la coloscopie diagnostique représente un outil efficace de dépistage des cancers du côlon, la résection endoscopique des polypes du côlon est, elle, le meilleur moyen de prévention.

La mucosectomie est recommandée par les sociétés savantes comme technique de référence pour la résection endoscopique des polypes de plus de 10 mm (1). La mucosectomie conventionnelle correspond au soulèvement muqueux par une injection sous-muqueuse d'une solution conductrice (NaCl 0,9 % la plupart du temps) puis la résection utilisant une anse diathermique attrapant la lésion une fois soulevée. Cependant les résultats dans la littérature et la pratique courante sont loin d'être parfaits avec des taux de résection incomplète variant de 5 à 30 % en fonction de la taille et de la morphologie de la lésion (2). Ces résections incomplètes exposent le patient à des contrôles de coloscopie coûteux et désagréables mais aussi à un risque accru de cancer d'intervalle. La mucosectomie en immersion a été décrite pour la première fois par le Dr Binmoller en 2012 (3). Le principe est de remplacer l'injection sous-muqueuse par une instillation d'eau ou de sérum-physiologique dans le côlon. Le but est ainsi de faire flotter la lésion à réséquer. Malgré l'absence d'injection sous-muqueuse le risque de perforation n'augmente pas grâce au poids qu'exerce le liquide instillé dans le côlon et repoussant la musculeuse colorectale. Les résultats prometteurs de plusieurs études observationnelles ont été confirmés par 3 études randomisées (4-6) et une méta-analyse (7) avec une augmentation du taux de résection monobloc, une augmentation du taux de résection R0, une durée de procédure plus courte et l'absence d'augmentation du risque de complication (perforation ou hémorragie). Seuls deux études ont comparé le taux de récidive entre des lésions traitées par mucosectomie en immersion et par mucosectomie standard et là aussi la mucosectomie en immersion diminuait le risque de récidive d'un facteur 2.

Dans notre expérience, la mucosectomie en immersion est l'outil principal pour la résection des polypes coliques de 10 à 20 mm. Elle entraîne un gain de temps non négligeable par l'absence d'injection nécessaire, technique pouvant être difficile dans certaines situations. Elle semble très utile en cas de lésions très planes (notamment les lésions festonnées) qui ont tendance à encore s'aplatir après une injection sous-muqueuse qui augmente le risque que l'anse glisse en tentant de les attraper. Elle est aussi très efficace dans les situations où l'injection sous-muqueuse sera inefficace en raison d'un risque important de fibrose sous-muqueuse comme les LST non-granulaires, les lésions appendiculaires et les lésions récidivantes.

L'immersion est réalisée grâce à l'utilisation d'une pompe péristaltique à lavage. Nous préférons réaliser une immersion au sérum physiologique pour améliorer les capacités de conductivité en immersion ; cependant l'utilisation de l'endocoupe garde son efficacité lorsque de l'eau stérile est utilisée.

La principale difficulté vient dans l'obstruction rapide du champ en cas d'hémorragie per-geste importante. En mucosectomie conventionnelle, il est admis qu'il vaut mieux installer le patient de façon à positionner le

polype en face de la stagnation des liquides pour ne pas avoir le champ rempli de sang en cas de saignement per-procédure immédiat. En mucosectomie en immersion, le principe de flottabilité du polype à la base de cette technique s'exerce mieux en cas de polype positionné dans la zone de déclivité. En cas d'hémorragie per geste importante, il faut réagir rapidement pour aspirer l'ensemble du liquide et du sang, insuffler au mieux pour dégager le champ de travail et réaliser une hémostase efficace.

En conclusion la mucosectomie en immersion_est une technique simple qui doit être maîtrisée en 2021. Elle est plus efficace, plus rapide et sans augmentation du risque de complications par rapport à la mucosectomie conventionnelle et permettrait d'améliorer les performances de la coloscopie de prévention. Cette technique devrait être intégrée dans les prochaines recommandations de l'ESGE.

Références

1. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau J-M, Paspatis G, *et al*. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy. mars 2017;49(3):270-97.
2. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, Anderson P, Rothstein RI, Gordon SR, *et al.* Incomplete polyp resection during colonoscopy-results of the complete adenoma resection (CARE) study. Gastroenterology. janv 2013;144(1):74-80.e1.
3. Binmoeller KF, Weilert F, Shah J, Bhat Y, Kane S. « Underwater » EMR without submucosal injection for large sessile colorectal polyps (with video). Gastrointest Endosc. mai 2012;75(5):1086-91.
4. Yamashina T, Uedo N, Akasaka T, Iwatsubo T, Nakatani Y, Akamatsu T, *et al*. Comparison of Underwater vs Conventional Endoscopic Mucosal Resection of Intermediate-Size Colorectal Polyps. Gastroenterology. août 2019;157(2):451-461.e2.
5. Nagl S, Ebigbo A, Goelder SK, Roemmele C, Neuhaus L, Weber T, *et al*. Underwater vs Conventional Endoscopic Mucosal Resection of Large Sessile or Flat Colorectal Polyps: A Prospective Randomized Controlled Trial. Gastroenterology. 8 août 2021;S0016-5085(21)03343-6.
6. Yen AW, Leung JW, Wilson MD, Leung FW. Underwater *versus* conventional endoscopic resection of nondiminutive nonpedunculated colorectal lesions: a prospective randomized controlled trial (with video). Gastrointest Endosc. mars 2020;91(3):643-654.e2.
7. Tziatzios G, Gkolfakis P, Triantafyllou K, Fuccio L, Facciorusso A, Papanikolaou IS, *et al.* Higher rate of en bloc resection with underwater than conventional endoscopic mucosal resection: A meta-analysis. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. août 2021;53(8):958-64.

3.

Les trois points forts

- La mucosectomie en immersion consiste à remplacer l'injection de la sous-muqueuse par l'instillation luminale d'eau entraînant une flottabilité du polype et un éloignement de la couche musculaire.
- Les essais randomisés publiés montrent une supériorité de la mucosectomie en immersion par rapport à la mucosectomie classique en termes de résection R0.
- Cette technique d'acquisition simple doit être utilisée en première intention en particulier pour les lésions à risque de fibrose qui se soulèvent mal (récidives, LST non granulaires, polypes péri-appendiculaires).

Prise en charge des lésions colorectales transformées

Mathieu PIOCHE

Service d'hépato gastroentérologie du pavillon L - Hôpital Édouard Herriot - Hospices Civils de Lyon - 5 place d'Arsonval - 69437 LYON Cedex

mathieu.pioche@chu-lyon.fr

Remerciements : je remercie bien sûr mes anapaths (Valérie Hervieu et Tanguy Fenouil) ainsi que le groupe de recherche conjoint avec Jérémie Jacques, Jérôme Rivory, Timothée Wallenhorst, Romain Legros, Jean-Baptiste Chevaux, Marion Schaefer, Jérémie Albouys, Vincent Lépilliez, Sarah Leblanc et Florian Rostain.

LIENS D'INTÉRÊTS

Participe à des sessions de formation à la caractérisation et à la dissection sous-muqueuse pour Olympus, Norgine, Boston Scientific, Provepharm.

MOTS-CLÉS

Lésion néoplasique colorectale

Caractérisation endoscopique

Résection endoscopique

ABRÉVIATIONS

CONECCT : colorectal neoplasia classification to choose the treatment
ADK : adénocarcinome
Bd : Budding
JSCCR : Japanese society of colorectal cancer
RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire
ESGE : european society of gastrointestinal endoscopy
LVI : lymphovascular invasion

Introduction

La prise en charge des polypes transformés, pour être optimale, débute avant même que la malignité ne soit affirmée par les anatomo-pathologistes. En effet, le choix de la stratégie thérapeutique (endoscopie ou chirurgie) et de la technique de résection endoscopique (mucosectomie ou dissection sous-muqueuse) se base sur la prédiction de la malignité et du degré d'invasion en se basant sur les données de la caractérisation endoscopique.

Devant une lésion colorectale venant d'être détectée, le praticien doit pratiquer un examen diagnostique avancé, pour analyser la lésion et décrire sa forme macroscopique (vue distante (de loin) en lumière blanche), la présence ou non de zones démarquées d'intérêt (examen global lumière blanche et/ ou chromoendoscopie virtuelle) et leur taille, et préciser l'aspect du relief muqueux et glandulaire de surface dans les zones d'intérêt (vue de près avec chromoendoscopie virtuelle et/ ou zoom). À partir de ces éléments, une prédiction statistique du risque de malignité est possible et une prédiction de la profondeur d'invasion (superficielle < 1 000 microns dans la sous-muqueuse ou profonde > 1 000 microns) vont permettre de choisir la technique de résection la plus adaptée. Ainsi, les lésions à bas risque de malignité peuvent faire l'objet d'une résection monobloc ou fragmentée à l'anse sans risque de sous-traitement, les lésions à risque de malignité superficielle peuvent faire l'objet d'une résection En Bloc avec marges R0 par dissection sous-muqueuse pour avoir une analyse histologique de qualité permettant d'évaluer précisément le risque de récidive ganglionnaire des patients, et les lésions à risque de malignité profondément invasive dans la sous-muqueuse peuvent être divisées en deux sous partie : les lésions avec dégénérescence invasive focale (< 10 mm) qui peuvent dans près de 50 % des cas être guéries par une résection endoscopique R0 et les lésions invasives de manière large (> 10 mm) qui doivent être considérées comme des maladies plus avancées justifiant d'un bilan complémentaire d'extension locorégionale avec échoendoscopie et/ ou IRM en cas de lésion rectale et générale (scanner thoracoabdominopelvien) avant une éventuelle chirurgie avec curage ganglionnaire. Après la résection, l'analyse histologique va s'attacher à préciser la profondeur d'invasion, la présence ou non de *budding* significatif, la présence d'invasion lymphovasculaire et la présence ou non d'un composant peu différencié. En fonction de cette analyse histologique, et après un bilan d'extension vérifiant l'absence de maladie métastatique pour les cancers T1 (N+ ou M+), le risque de récidive ganglionnaire ou métastatique peut être évalué afin de déterminer si le malade est à très bas risque de récidive, à bas risque ou à haut risque, avant de décider d'une surveillance ou d'un traitement complémentaire en fonction de ce risque. Le traitement complémentaire dépend de la localisation de la lésion avec des stratégies néoadjuvantes de radiochimiothérapie dans le rectum alors que la chirurgie reste le traitement de 1re intention des lésions coliques à haut risque non métastatique. Après le traitement de ces lésions transformées, trois types de surveillance doivent alors être conduites en parallèle, la surveillance

du risque de récidive locale lorsque la résection n'était pas R0, la surveillance du risque régionale et générale pour les lésions à risque de récidive ganglionnaire (bas et haut risque) et la surveillance du côlon restant pour la recherche des lésions métachrones colorectales.

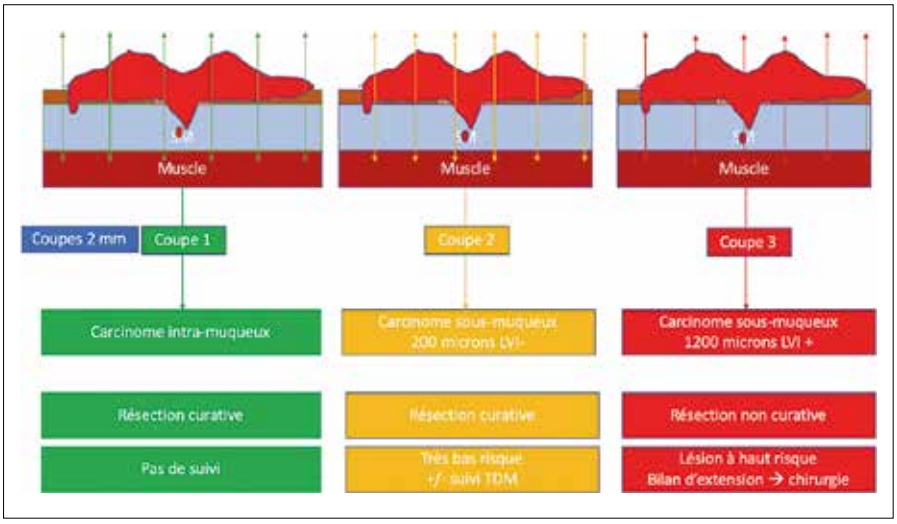
Épidémiologie

Sur les 44 000 nouveaux cas de cancers colorectaux annuels, environ 20 % sont des formes superficielles d'adénocarcinomes T1 (1). Parmi ces cancers T1, plus de 90 % n'ont pas de métastase ganglionnaire au moment du diagnostic (2) et sont donc des maladies essentiellement à risque local et non régional. Le risque d'évolution métastatique étant plus important dans le rectum et le côlon gauche (15 %) que dans le côlon droit (< 3 %).

Qu'appelle-t-on une lésion transformée ?

La définition même des lésions transformées est un sujet de vive discussion. Si la dénomination cancer *in situ*, uniquement basée sur des données cytologiques sans invasion de la membrane basale n'est plus utilisée (carcinome *in situ* = dysplasie de haut grade), l'adénocarcinome intramuqueux correspond bien à une tumeur invasive puisque la lame basale est franchie avec une invasion du chorion, voire de la musculaire muqueuse. Pourtant, pour la plupart des auteurs européens, le cancer colorectal commence au stade T1b, c'est à dire avec les lésions envahissant la sous-muqueuse, que l'on appelle d'ailleurs cancer T1, excluant du débat les T1a. C'est à ce stade T1b que le risque de métastase ganglionnaire semble apparaître faisant passer la lésion d'une maladie assurément locale à une maladie à risque minime d'évolution régionale. Pourtant cette définition arbitraire est très discutable, et accepter que le *piece meal* soit suffisant pour l'intramuqueux mais pas pour le sous-muqueux semble une option très imprécise ! La dégénérescence des lésions coliques n'est pas homogène, il est exceptionnel de trouver une lésion transformée sans qu'une majorité de la

Figure 1 : résultat de l'analyse histologique d'un adénocarcinome invasif dans la sous-muqueuse sur 1 400 microns avec emboles, en fonction du positionnement des coupes



lésion ne soit en dysplasie de bas ou de haut grade (non transformée). Pour aller plus loin, il n'est pas exceptionnel que les composants d'invasion sous-muqueuse démarrent à partir d'une zone plus large d'adénocarcinome intra-muqueux. En réalité, il existe un continuum entre les lésions dysplasiques et le point le plus invasif d'une lésion avec des zones de plus en plus invasives en se rapprochant du point le plus profond. Cela revient à dire que, compte tenu de la largeur des coupes anapath de 2 mm, découvrir un intra-muqueux doit conduire à la plus grande prudence car un foyer plus invasif pourrait partir d'une zone d'adénocarcinome intra-muqueux entre deux coupes. La figure 1 montre combien l'échantillonnage induit par les largeurs de section des pièces de dissection peut conduire à des résultats discordants.

En effet, à l'échelle d'une tumeur colique où les foyers d'invasion ne dépassent parfois pas le mm, avoir des coupes tous les 2 mm conduit forcément à une perte d'information, qui est tolérée certes car intégrée dans les études montrant les faibles risques de récidive en fonction de l'histologie. Cependant, il est tout de même indispensable de prendre du recul sur ce gold standard histologique dont la technique elle-même induit des erreurs d'échantillonnage et dont la reproductibilité inter-observateur est loin d'être parfaite. Une lésion transformée est une lésion invasive, c'est-à-dire contenant des cellules malignes capables d'envahir les structures adjacentes et cela existe dès le stade intra-muqueux. Pour ces lésions invasives, une résection carcinologique semble préférable de manière à obtenir une pièce orientée et fixée plutôt qu'une multitude de petis fragments où la détection de l'information devient aléatoire (figure 2).

Figure 2 : représentation schématique de l'intérêt d'une résection en bloc avec marges afin de trouver l'information (profondeur d'invasion, infiltration lymphovasculaire, Budding) par rapport à une résection fragmentée

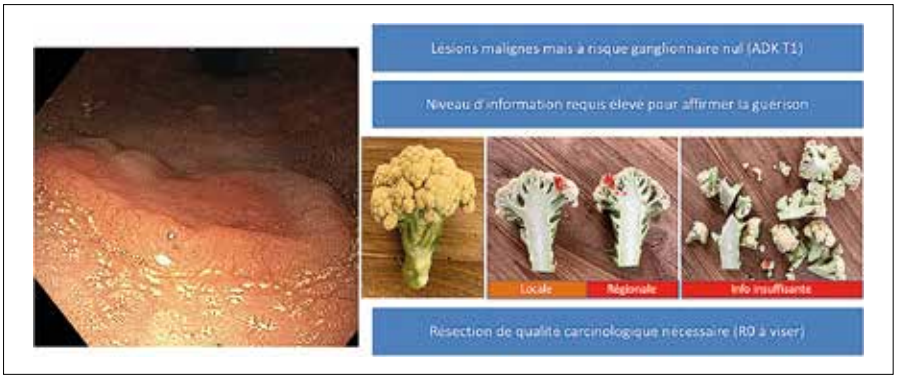
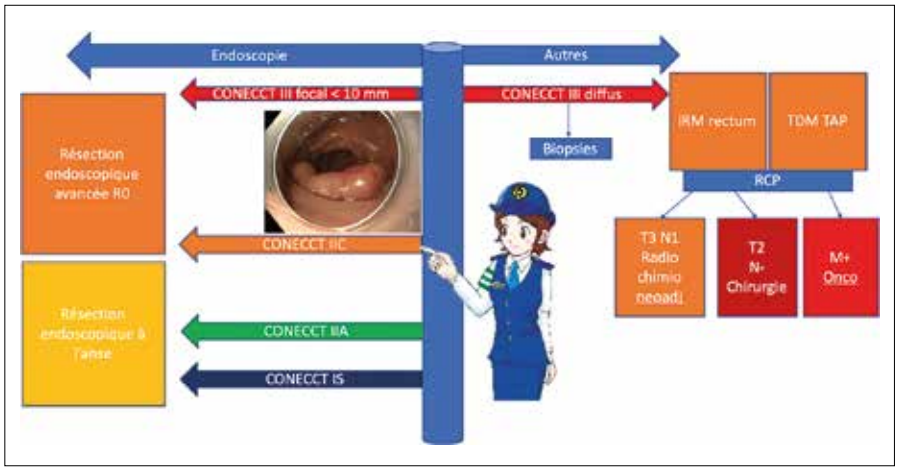


Figure 3 : Rôle d'aiguillage de l'endoscopiste devant une néoplasie colorectale



Comment peut-on prédire l'histologie de la lésion avant de la réséquer ?

La meilleure technique de prédiction de l'histologie et de l'extension des lésions colorectales est la caractérisation endoscopique (3) qui est capable de séparer les lésions bénignes [*cf.* synthèse CONECCT figure 8, CONECCT IS et IIA (4)], les lésions à risque de malignité ou les lésions malignes mais superficielles (CONECCT IIC) et les lésions profondément invasive (CONECCT III, T1 avec invasion sous-muqueuse > 1 000 microns). En effet, l'IRM et l'écho-endoscopie sont mises en défaut pour le staging des tumeurs T1 (5) et c'est seulement dans le cas des lésions invasives profondes que l'IRM (dans le rectum uniquement) est un examen-clef pour évaluer le degré de cette invasion en profondeur (T2, T3 ou T4) et rechercher des ganglions. L'écho-endoscopie rectale peut également être utile pour les lésions mobiles ou en cas de contre-indication à l'IRM afin de prédire si la tumeur envahit ou non le muscle. En sus, le scanner thoraco-abdominopelvien est également utile, non pas pour préciser le stade T mais pour évaluer le statut ganglionnaire et métastatique à distance. Mais le point de départ commun à toutes ces prises en charge est bien la caractérisation endoscopique, obtenue au cours d'un examen diagnostic avancé, véritable examen d'expertise qui fait de l'endoscopiste un véritable aiguilleur de la prise en charge diagnostique et thérapeutique (figure 3). Sa décision se fera le plus souvent en temps réel, conduisant immédiatement à la prise en charge thérapeutique adaptée (mucosectomie par exemple) pour les lésions les moins suspectes de dégénérescence, ou de manière reportée, lorsque la lésion requiert un avis diagnostique extérieur (téléexpertise sur dossier photos), une prise en charge thérapeutique endoscopique par une autre technique (résection par dissection sous-muqueuse par exemple) ou un bilan d'extension avant une éventuelle chirurgie.

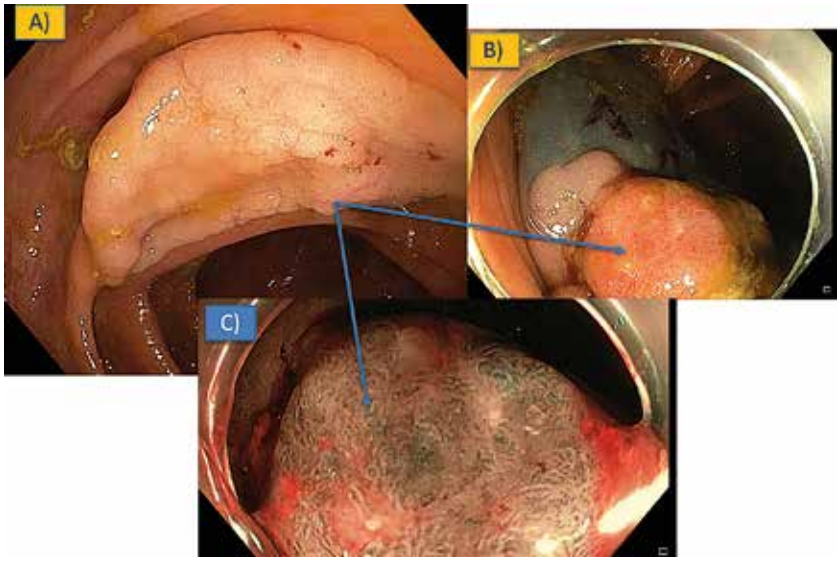
Peut-on prédire la transformation par les techniques de caractérisation endoscopique ?

En d'autres termes, s'agit-il ou non d'une lésion contenant un foyer d'adénocarcinome ou non ? Il existe deux types de raisonnement permettant de répondre à cette question selon que la zone de dégénérescence est visible ou non.

Les critères statistiques

Des critères statistiques associés au risque de dégénérescence existent en fonction de la forme macroscopique de la lésion notamment, ou encore l'existence d'un aspect en « peau de poulet » péri-lésionnelle même lorsque le cancer n'est pas clairement visible. Ces deux critères peuvent être étudiés à partir d'images en lumière blanche de la lésion, et la photo parfaite permettant de répondre à la question serait une image unique visualisant l'ensemble de la lésion de suffisamment loin (figure 4A) pour avoir toute la lésion mais de suffisamment près pour en déterminer la forme macroscopique (nodules, dépression…) et repérer des zones d'intérêt comme

Figure 4 : photos clefs d'une analyse par endoscopie avancée de lésion colorectale



2A - Vue de loin en lumière blanche pour analyse forme macroscopique

2B - Photo repérage en lumière blanche des zones d'intérêt spécifiques au sein de la lésion (red sign/green sign)

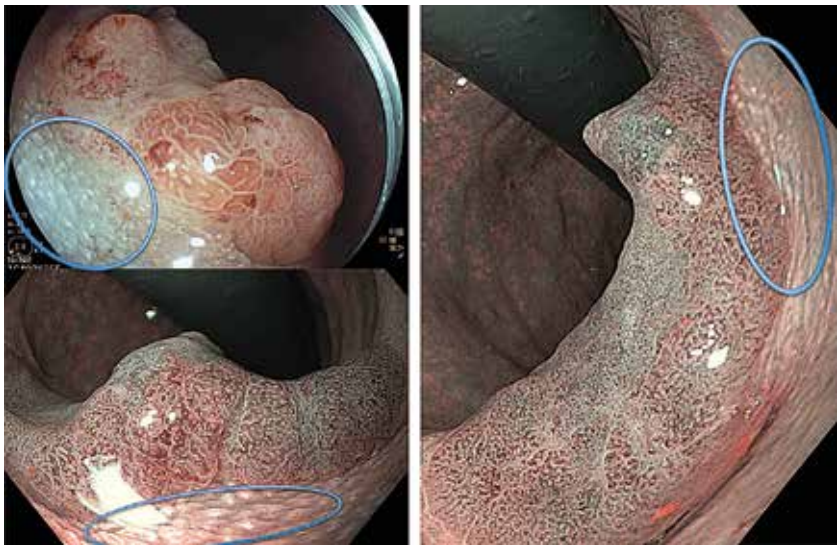
2B - Photo de près (+/-zoom) en chromoendoscopie du relief muqueux et vasculaire

une zone déprimée, un nodule ou encore une zone rouge en lumière blanche (red sign) (6). Cette image, compromis entre la forme macroscopique entière et la netteté du détail, n'est pas toujours évidente à obtenir mais semble très utile pour prédire la taille et la durée d'intervention et guider les étapes de l'examen minutieux ultérieur des zones d'intérêt.

Sur la forme macroscopique, indépendamment de l'aspect du relief muqueux des cryptes (pit pattern) et des vaisseaux de surface (vascular pattern), il est possible de prédire le risque de cancer invasif. Dans l'étude japonaise du National Cancer center Hospital (7), le risque de cancer T1 (T1b exactement) était corrélé à la forme macroscopique des tumeurs à extension latérale LST (Laterally spreading tumours). Ainsi, les LST non granulaires pseudodéprimées (figure 5) sont les plus à risque avec près de 47 % de risque de cancer T1b devant les LST non granulaires planes ou surélevées. Pour ces LST non granulaires, la distribution de la dégénérescence n'est pas focale mais le plus souvent multifocale, et extrêmement difficile à localiser avant exérèse.

L'aspect en peau de poulet est un autre élément dont la présence est associée à un sur-risque de malignité (8) et qui doit être utilisé que comme un critère d'alerte, poussant à faire un examen encore plus minutieux et non comme un critère robuste pouvant à lui seul orienter la prise en charge.

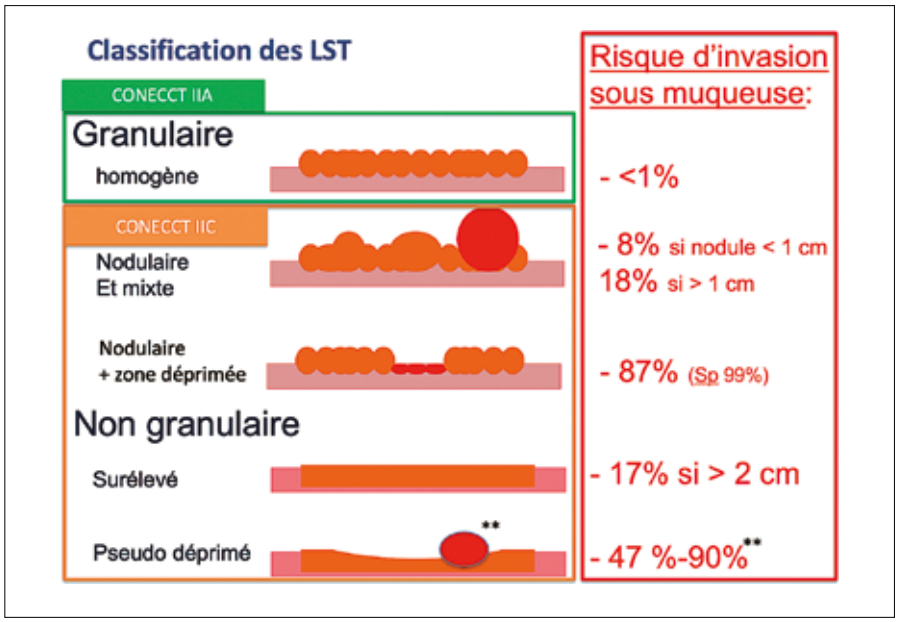
Figure 6 : Aspect en « peau de poulet » ou « chicken skin »



La détection des zones d'intérêt

La deuxième étape de notre travail de photographe, cherchant par un minimum d'images à traduire le maximum d'information est de détecter les zones d'intérêt éventuelles, car ce qui nous intéresse est de détecter une éventuelle zone de dégénérescence dont l'histologie emportera la décision thérapeutique et le pronostic du patient. En effet, faire 200 photos de l'adénome de 10 cm a peu d'intérêt quand il contient aussi un foyer de cancer invasif profond à 1 000 microns sur quelques millimètres sur un foyer de la lésion (figure 3B, 3C). Repérer les zones de dégénérescence est parfois évident lorsqu'un nodule ou une dépression sont clairement identifiés (figure 7) dans la lésion mais peut parfois être plus difficile lorsque la zone est petite ou lorsque la forme macroscopique de la zone est peu différente du reste de la lésion. Le repérage des couleurs peut être utile car la densité vasculaire dans les zones de dégénérescence peut être différente du reste de la lésion créant alors un contraste spontané. Ce contraste se traduit par la présence de zones démarquées souvent rouges en lumière blanche et parfois encore plus évidente en utilisant les modes de chromoendoscopie virtuelle réhaussant le contraste vasculaire où elles apparaissent alors en vert (6).

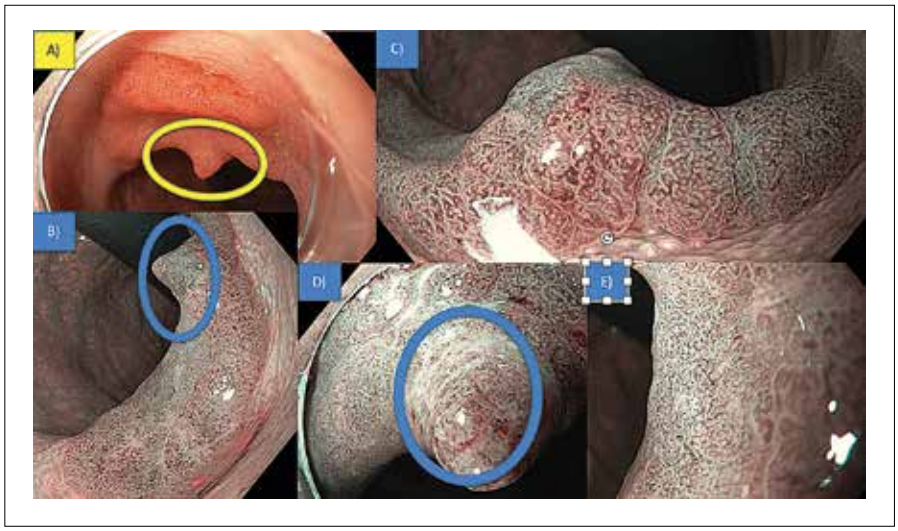
Figure 5 : Critères statistiques de risque de cancer T1 au sein des laterally spreading tumours



Les critères visibles

Certains critères d'analyse fine de la lésion permettent de prédire la dégénérescence plus précisément que les statistiques macroscopiques. Pour bien les voir, il faut produire des images nettes, si possible zoomées, de la zone d'intérêt en chromoendoscopie virtuelle (et/ ou réelle). Ainsi la présence d'une zone démarquée de pattern plus irrégulier [Kudo Vi (9,10), Sano IIIa (11)] est associée à un risque plus élevé de foyers d'adénocarcinome qu'une lésion avec du pattern parfaitement régulier de type Sano II ou Kudo IV. Lorsqu'un foyer de pit pattern Vn est présent, on retrouve dans notre expérience quasiment toujours de l'adénocarcinome (95.7 % dans notre expérience) alors qu'en cas de pit pattern Vi (lésions

Figure 7 : Détection d'un nodule dans une dépression sur lequel on va porter particulièrement l'examen minutieux



7A - Vue de loin en lumière blanche

7B - Vue de loin en NBI (peu d'apport si ce n'est le Green sign sur le nodule plus vert foncé que le reste)

7C,7E - Relief régulier

7D - Zone de pit pattern Vn focal

CONECCT IIC), la fréquence des adénomes est beaucoup plus importante avec près de 65 % de lésions complétement bénignes. Il reste à évaluer la proportion d'adénocarcinome lorsque le pit pattern irrégulier est limité à une zone démarquée pouvant correspondre à une zone focale de dégénérescence.

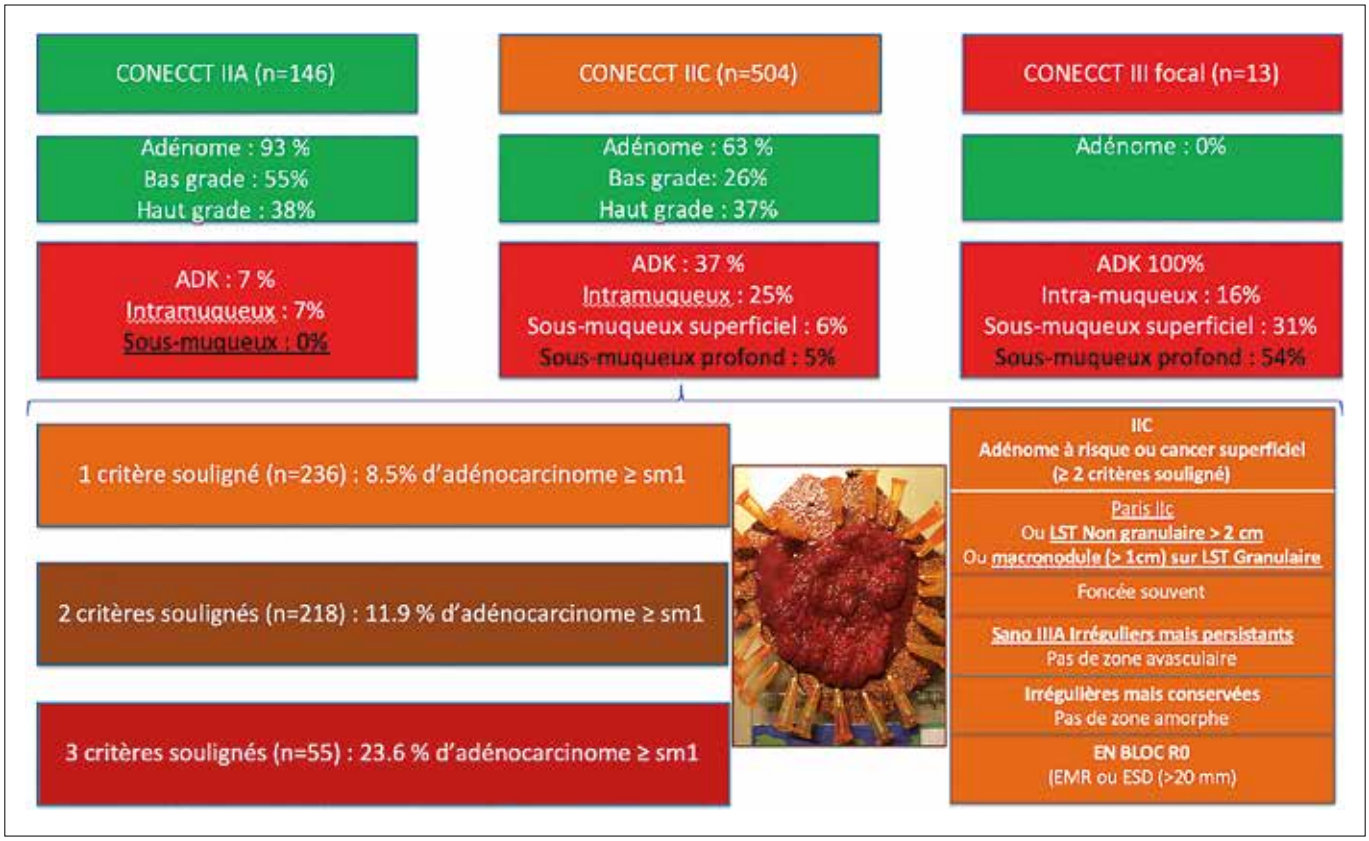
Résultats de la caractérisation endoscopique (figures 8 et 9)

Lorsque l'on classe une lésion CONECCT IIA, son risque de contenir du cancer T1b est nul, et de ce fait, la mucosectomie fragmentée semble être la bonne solution thérapeutique pour combiner faible morbidité, accessibilité, et efficacité carcinologique. Pour les lésions CONECCT IIC, qui représentent une proportion importante des lésions, plus de 60 % des lésions sont en réalité des adénomes, mais il n'est pas possible à l'heure actuelle de différencier parmi ces lésions celles qui seront transformées et celles qui ne le sont pas encore. De ce fait, deux approches sont possibles selon l'accès et l'expertise en dissection sous-muqueuse. Soit on est en faveur de la dissection sous-muqueuse, et on considère qu'il vaut mieux traiter toutes ces lésions par dissection sous-muqueuse pour ne pas sous-traiter les 37 % d'adénocarcinomes contenus parmi les lésions CONECCT IIC, acceptant de faire des dissections un peu « abusives » dans 63 % des cas. Dans cette stratégie, toutes les lésions sont réséquées avec un objectif de R0, permettant d'avoir une analyse histologique de qualité carcinologique permettant d'évaluer le budding, l'infiltration lymphovasculaire et la profondeur d'invasion pour évaluer précisément et de manière individualisée le risque de récidive métastatique ganglionnaire. Cependant, cette qualité carcinologique ne rend vraiment service qu'aux patients avec lésion transformée. Si au contraire, on est en faveur de la mucosectomie et que l'on accepte d'avoir des résections

Figure 8 : rappel de la classification CONECCT reliant les classifications existantes

CONECCT	0E Tumeur Endocrine	IH Hyperplasique	IS Lésion festonnée sessile (≥ 2 critères soulignés)	IIA Adénome Simple (aucun critère IIC)	IIC Adénome à risque ou cancer superficiel (≥ 1 critère souligné)	III Adénocarcinome profond (≥ 1 critère souligné)
Macro	Petite perle Lésion sous-muqueuse	Souvent petits <10 mm Surélevé IIa	Paris IIa ou IIb Limites imprécises en nuage Bords irréguliers	Paris Ip, Is Ou IIa Ou « Valley Sign »	Souvent IIc Ou LST Non granulaire > 2 cm Ou macronodule (> 1cm) sur LST Granulaire	Souvent III Ou IIc avec composant nodulaire dans la dépression Saignements spontanés
Couleur (NBI ou équivalent)	Jaunâtre Jaune Chamois	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)	Normaux	Absence de vaisseaux ou vaisseaux fins ne suivant pas les cryptes	Absents parfois Lacis vasculaires traversants	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)	Normales (parfois minime lésion muqueuse visible)	Rondes Blanches	Spots noirs au fond des cryptes rondes (NBI)	Allongées Ou Branchées Cérébriformes régulières	Irrégulières mais conservées Pas de zone amorphe	Absentes Détruites Ou irrégulières dans une zone délimitée (démarcation nette)
Résection	R0 EMR cap ou ESD	Pas de résection Si < 5 mm	EN BLOC R0 si possible PIECE MEAL si non résécables En Bloc		EN BLOC R0 (EMR ou ESD (>20 mm)	CHIRURGIE avec curage

Figure 9 : résultats de la caractérisation avec CONECCT sur 663 lésions consécutives réséquées R0 monobloc



fragmentées d'adénocarcinomes intramuqueux (25 %), et sous-muqueux (11 %), cela peut conduire dans un certain nombre de cas à des chirurgies de précaution adjuvantes pour ne pas méconnaître une forme de haut risque à risque de métastase ganglionnaire.

En réalité, il n'existe aucune étude randomisée entre mucosectomie fragmentée et dissection sous-muqueuse R0 pour évaluer l'information histologique perdue lorsqu'une pièce est coupée en multiples fragments plutôt qu'en monobloc R0. Pourtant, le poids d'un embole lymphovasculaire manqué est majeur puisque que le risque de métastase ganglionnaire est multiplié par 8 à 10 passant de 4 à 43 % (14), pour un budding manqué le risque passe de 12 à 70 % (15) alors qu'une mesure imprécise de la profondeur d'invasion a beaucoup moins d'impact (14). L'étude randomisée multicentrique nationale RESECT, coordonnée par Jérémie Jacques, permettra de répondre à cette question mais aussi d'évaluer le risque de récidive locale et l'intérêt médico-économique d'une stratégie de dissection sous-muqueuse par rapport à la mucosectomie fragmentée.

Peut-on prédire la profondeur d'invasion des lésions transformées ?

La prédiction de la profondeur d'invasion par caractérisation endoscopique est beaucoup plus efficace que la prédiction de la transformation superficielle (< 1 000 microns dans la sous-muqueuse).

En effet, la corrélation entre la prédiction superficielle et profonde est assez bonne avec les critères de pattern muqueux et vasculaire.

Les cancers superficiels ont généralement des reliefs muqueux irréguliers (Kudo Vi, Sano IIIa, CONECCT IIC, JNET 2B) mais conservés sans zone amorphe ou avasculaire. Ces lésions peuvent être discrètement déprimées mais non ulcérées. Au contraire, les lésions invasives profondes (> 1 000 microns) ont généralement des reliefs très altérés avec des zones amorphes (Kudo Vn) ou avasculaires (Sano IIIb) et peuvent avoir, dans les formes très invasives (> T2), des formes macroscopiques ulcérées (Paris III).

En réalité, les choses sont plus complexes et d'autres paramètres sont nécessaires pour trancher. Ainsi, par exemple, la taille de la zone Vn ou Sano IIIb est importante et, lorsque la zone focale de pattern invasif est petite (< 10 mm) ou très petite (< 6 mm), une partie des lésions aura une invasion superficielle (< 1 000 microns, lésion à très bas risque dans 30 % des cas) ou profonde sans autre critère péjoratif (lésion à bas risque dans 25 % des cas). Ainsi les indications de dissection sous-muqueuse sont maintenant étendues à des lésions CONECCT III focal (< 10 mm) car une partie des patients pourrait être guérie par dissection sous-muqueuse R0 sans chirurgie (figure 3).

Considérations techniques

Mucosectomie

La mucosectomie à l'anse a connu une révolution ces dernières années faisant même remettre en question l'intérêt et le caractère protecteur de l'injection sous-muqueuse. En tout cas, pour obtenir une résection En Bloc et *a fortiori* R0, il apparaît que la technique standard de mucosectomie n'est pas optimale et ne doit plus vraiment être utilisée en première intention. En effet, deux optimisations de la mucosectomie sont venues animer le débat avec d'une part la mucosectomie avec ancrage (avec injection sous-muqueuse) (16,17) et d'autre part la mucosectomie sous-marine

sans injection sous-muqueuse (18). Dans un essai randomisé japonais récent, le taux de résection En Bloc pour les lésions de 15 à 25 mm passait avec l'ancrage de 73 à 90.2 % (19). En parallèle, la technique de mucosectomie sous-marine a montré des bénéfices similaires passant de 75 à 89 % de résections En Bloc et de 50 à 69 % de résections R0 (20). En attendant des données comparatives et des critères de jugement (festonnée *versus* adénome) pour choisir entre sous-marine et ancrage, toute résection de lésion de 15 à 25 mm avec une volonté de En Bloc doit être tentée avec une version optimisée de la mucosectomie.

Pour les lésions de diamètre supérieur à 25 mm, la résection sera le plus souvent fragmentée. Là encore, les choses ont évolué avec l'apparition de technique de résections fragmentées à l'anse froide, qui semblent surtout adaptée pour les lésions peu épaisses comme les festonnées. Pour cette technique, l'injection sous-muqueuse n'est pas indispensable et des données complémentaires sont nécessaires pour le confirmer. Pour les adénomes épais, la technique de mucosectomie fragmentée conventionnelle, en étant le plus jointif possible, semble encore la référence.

Une évolution majeure à intégrer dans toutes nos résections fragmentées est de détruire les berges après la résection par du courant de coagulation douce afin de diminuer, voire de quasi annuler, le risque de récidive locale tel que décrit par nos collègues australiens (21).

Dissection

La dissection en 2021 est une dissection optimisée, avec des outils de nouvelle génération multifonctions, qui ne s'envisage plus sans système de traction dans les services expérimentés (22). D'une traction simple, nous sommes passés à une traction multipolaire sur l'ensemble de la lésion afin d'exposer le plan sous-muqueux au mieux et gagner du temps et renforcer la sécurité (23). La technique est efficace, à faible risque avec environ 0.5 % de risque de chirurgie pour complication et une mortalité nulle dans toutes les séries.

Décision en RCP tumeur superficielle.

Critères histologiques attendus

Pour prendre en charge les lésions superficielles colorectales, le binôme endoscopiste/ anatomo-pathologiste est d'importance capitale. En effet, si l'expertise endoscopique est indispensable pour bien caractériser et bien réséquer les lésions, l'expertise anatomopathologique est peut-être encore plus importante.

L'expertise du service d'anatomopathologie débute par le travail des techniciens qui vont photographier, et effectuer la prise en charge macroscopique de la lésion. La coupe de la lésion est très exigeante afin de pouvoir répondre à la question des marges latérales.

En effet, selon la technique de coupe et le positionnement des coupes après examen macroscopique de la pièce, il est possible ou non de détecter la marge positive qui fait de cette résection une résection R1 (figure 10b) et non R0 (figure 10a).

Une fois les lames produites (et/ ou numériser), les informations nécessaires pour statuer sur le risque d'évolution métastatique ganglionnaire de la lésion sont :

- Le degré d'invasion en distinguant les intramuqueux (chorion ou contact avec la musculaire muqueuse sans la franchir) des cancers T1 dont l'invasion sous-muqueuse est prouvée.
- La profondeur d'invasion mesurée au micromètre en utilisant une des techniques de mesure et en la précisant clairement car des discordances importantes peuvent exister selon la méthode de mesure [Kitajima (24), Ueno (25) ou JSCCR (26)]. Ainsi, lorsque la musculaire muqueuse peut être identifiée, la mesure de la profondeur d'invasion sous-muqueuse se fait à partir du niveau de la musculaire muqueuse alors que si elle est détruite ou non identifiable, la mesure se fait depuis la surface de la lésion donnant alors des chiffres d'invasion beaucoup plus élevés. Pour l'instant, il n'existe pas encore de données comparatives permettant aux anatomopathologistes de choisir la meilleure technique de mesure.
- La différenciation tumorale avec la description des contingents indifférenciés avec ou sans cellules indépendantes.
- La présence de bourgeonnement tumoral (Budding) sur le front d'invasion et son classement en budding minime (Bd1) ou significatif (Bd2 ou Bd3) (27).
- La présence d'une infiltration lymphovasculaire (terme de la littérature en anglais), que l'on qualifie souvent d'emboles en français, et qui peuvent être lymphatiques (facteur de risque de métastases ganglionnaires) ou veineuses (facteur de risque de métastases à distance).

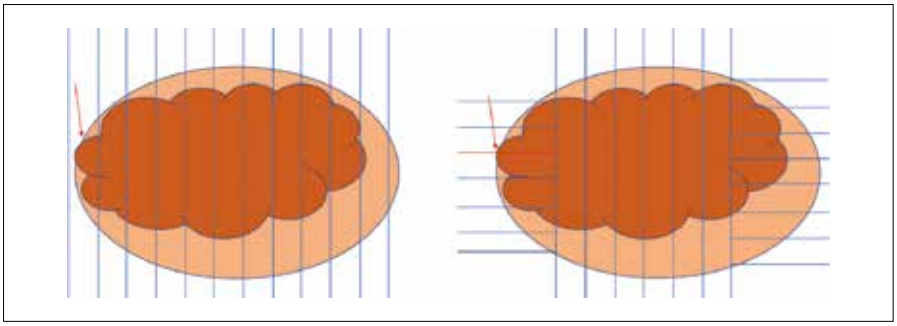
Il sera probablement très important à l'avenir de savoir si l'analyse a été faite avec ou sans technique d'immunohistochimie (et lesquelles) pour déterminer la sensibilité de l'analyse microscopique selon la technique utilisée par l'anatomo-pathologiste.

Risque de récidive ganglionnaire des cancers T1 et conséquences

Risque nul

Les adénocarcinomes intramuqueux ont un risque nul d'évolution métastatique ganglionnaire et leur résection R0 conduit à une résection curative. Par contre, une coloscopie de contrôle à un an est recommandée comme pour tous les adénocarcinomes coliques afin de dépister les lésions synchrones qui auraient pu être manquées au moment de la coloscopie initiale, focalisée sur la lésion péjorative.

Figure 10 : Résultat R0 ou R1 en fonction de la technique de coupe de la pièce



Très bas risque

Dans les recommandations ESGE, sont définies comme à très bas risque de récidive ganglionnaire (< 1 %) les lésions sm1 (< 1 000 microns), bien différenciées, sans infiltration lymphovasculaire ni budding significatif (Bd0 ou Bd1).

Pour ces lésions, la surveillance par imagerie se discute pour un risque de récidive métastatique < 1 %. Elle n'est pas recommandée aux Pays-Bas mais dans notre centre par exemple, nous avons décidé de suivre les patients par un TDM TAP annuel pendant 5 ans associé à la coloscopie à un an qui elle est recommandée par l'ESGE.

Bas risque

Cette notion de bas risque est nouvelle en France et concerne les lésions T1 avec invasion sous-muqueuse > 1 000 microns sans autre critère péjoratif (bien différenciées, sans infiltration lymphovasculaire ni budding significatif) dont le risque de récidive ganglionnaire est de l'ordre de 3 %. Pourtant les Hollandais ont d'ores et déjà franchi le pas en ne demandant plus à leurs anatomopathologistes de mesurer la profondeur d'invasion car leur méta-analyse sur plus de 21 000 cancers T1 montre que la profondeur d'invasion n'est pas un facteur de risque indépendant et surtout que la chirurgie prophylactique systématique ne protège pas significativement du risque de récidive chez ces patients (28). Quand les chiffres de la colectomie montrent jusqu'à 1.7 % de mortalité aux Pays-Bas, et plus de 20 % de morbidité, toute recommandation de chirurgie adjuvante pour un risque bas de récidive devrait être pesée et exposée au patient dans une discussion partagée.

Haut risque

Pour toutes les autres lésions T1, c'est à dire avec budding significatif ou infiltration lymphovasculaire ou composant indifférencié, les risques d'évolution métastatique ganglionnaire dépassent largement les 10 % et le bilan d'extension en vue de la chirurgie adjuvante est obligatoire.

En cas de lésion rectale à haut risque avec un seul critère péjoratif, et en l'absence d'atteinte ganglionnaire de voisinage ou métastatique à distance, des stratégies de conservation rectale avec traitement adjuvant de type radiochimiothérapie sont en cours d'évaluation.

En conclusion, la prise en charge des lésions transformées est évolutive et complexe mais très exigeante en termes de compétences diagnostiques et thérapeutiques. Le premier rôle de l'endoscopiste, une fois la lésion détectée, est de la caractériser par endoscopie avancée afin de choisir la meilleure stratégie thérapeutique pour la lésion et pour le patient. Une fois caractérisée, le choix thérapeutique dépend du terrain du patient, du type de lésion et en particulier de son risque d'atteinte adénocarcinomateuse avec envahissement sous-muqueux ainsi que de l'expertise locale pour chacune des techniques. L'avantage majeur de la dissection sous-muqueuse par rapport à la musosectomie est d'offrir à toutes les lésions à risque l'opportunité d'avoir une résection de qualité carcinologique ainsi qu'une analyse histologique optimale. Le traitement par mucosectomie des lésions accessibles en dissection expose à des traitements insuffisants et la discussion en RCP est toujours sensible : doit-on opérer ou non un patient du fait de la perte d'information induite par le piece meal ou peut-on être optimiste et considérer le malade guéri malgré une histologie suboptimale ? En 2021, il semble difficile de ne pas intégrer le patient dans ce choix. Il est alors nécessaire de lui présenter d'une part le sur-risque minime de la dissection pour une prise en charge optimale, plus précise, et d'autre part, si ce sur-risque n'est pas acceptable, évoquer la mucosectomie piece meal plus sûre mais à risque de perte d'information et de récidive locale. L'inconvénient principal de la dissection sous-muqueuse par rapport à la mucosectomie reste sa faible disponibilité sur le territoire et l'absence de prise en charge financière adaptée (cotation et remboursement de l'acte ainsi que prise en charge des surcoûts matériels liés à la technique). Après résection à visée curative, l'histologie reste le juge de paix pour classer la lésion en sans risque (adénomes, adénocarcinome intramuqueux), à très bas risque (T1 sm1, LVI -, Budding-, bien ou moyennement différencié), à bas risque (T1 sm2 ou sm3, LVI -, Budding -, bien ou moyennement différencié) ou à haut risque (Budding +, LVI +, peu différencié). En fonction, la prise en charge adjuvante (bilan d'extension, chirurgie et surveillance ultérieure) sera décidée.

Références

1. Kubisch CH, Crispin A, Mansmann U, *et al.* Screening for Colorectal Cancer Is Associated With Lower Disease Stage: A Population-Based Study. Clin Gastroenterol Hepatol 2016; 14: 1612-1618.e3. doi:10.1016/j.cgh.2016.04.008
2. Okabe S, Shia J, Nash G, *et al.* Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum. J Gastrointest Surg 2004; 8: 1032–1039; discussion 1039-1040. doi:10.1016/j.gassur.2004.09.038
3. Sumimoto K, Tanaka S, Shigita K, *et al.* Clinical impact and characteristics of the narrow-band imaging magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. Gastrointest Endosc 2016. doi:10.1016/j.gie.2016.07.035
4. Fabritius M, Jacques J, Gonzalez J-M, *et al.* A simplified table mixing validated diagnostic criteria is effective to improve characterization of colorectal lesions: the CONECCT teaching. Endoscopy International Open 2019; in press
5. Salinas HM, Dursun A, Klos CL, *et al.* Determining the need for radical surgery in patients with T1 rectal cancer. Arch Surg 2011; 146: 540–543. doi:10.1001/archsurg.2011.76
6. Lafeuille P, Fenouil T, Bartoli A, *et al.* Green-colored areas in laterally spreading tumors on narrow-band imaging: a future target for artificial-intelligence-assisted detection of malignancies? Endoscopy 2021. doi:10.1055/a-1488-6297
7. Yamada M, Saito Y, Sakamoto T, *et al.* Endoscopic predictors of deep submucosal invasion in colorectal laterally spreading tumors. Endoscopy 2016; 48: 456–464. doi:10.1055/s-0042-100453
8. Guan J, Zhao R, Zhang X, *et al.* Chicken skin mucosa surrounding adult colorectal adenomas is a risk factor for carcinogenesis. Am J Clin Oncol 2012; 35: 527–532. doi:10.1097/COC.0b013e31821dedf7
9. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, *et al.* Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. Gastrointest Endosc 1996; 44: 8–14
10. Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR, *et al.* Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. Endoscopy 2001; 33: 367–373. doi:10.1055/s-2004-826104
11. Uraoka T, Saito Y, Ikematsu H, *et al.* Sano's capillary pattern classification for narrow-band imaging of early colorectal lesions. Dig Endosc 2011; 23 Suppl 1: 112–115. doi:10.1111/j.1443-1661.2011.01118.x
12. Le Roy F, Manfredi S, Hamonic S, *et al.* Frequency of and risk factors for the surgical resection of nonmalignant colorectal polyps: a population-based study. Endoscopy 2015. doi:10.1055/s-0034-1392976

13. de Neree Tot Babberich MPM, Bronzwaer MES, Andriessen JO, *et al.* Outcomes of surgical resections for benign colon polyps: a systematic review. Endoscopy 2019; 51: 961–972. doi:10.1055/a-0962-9780

14. Yasue C, Chino A, Takamatsu M, *et al.* Pathological risk factors and predictive endoscopic factors for lymph node metastasis of T1 colorectal cancer: a single-center study of 846 lesions. J Gastroenterol 2019; 54: 708–717. doi:10.1007/s00535-019-01564-y

15. Patel N, Vyas M, Celli R, *et al.* Adverse Histologic Features in Colorectal Nonpedunculated Malignant Polyps With Nodal Metastasis. Am J Surg Pathol 2020; 44: 241–246. doi:10.1097/PAS.0000000000001369

16. Pioche M, Wallenhorst T, Lepetit H, *et al*. Endoscopic mucosal resection with anchoring of the snare tip: multicenter retrospective evaluation of effectiveness and safety. Endosc Int Open in press

17. Chien H, Imai K, Hotta K, *et al*. Tip-in EMR for R0 resection for a large flat colonic tumor. Gastrointest Endosc 2016; 84: 743. doi:10.1016/j.gie.2016.05.017

18. Binmoeller KF, Weilert F, Shah J, *et al.* „Underwater" EMR without submucosal injection for large sessile colorectal polyps (with video). Gastrointest Endosc 2012; 75: 1086–1091. doi:10.1016/j.gie.2011.12.022

19. Imai K, Hotta K, Ito S, *et al*. Tip-in Endoscopic Mucosal Resection for 15- to 25-mm Colorectal Adenomas: A Single-Center, Randomized Controlled Trial (STAR Trial). Am J Gastroenterol 2021; 116: 1398–1405. doi:10.14309/ajg.0000000000001320

20. Yamashina T, Uedo N, Akasaka T, *et al*. Comparison of Underwater vs Conventional Endoscopic Mucosal Resection of Intermediate-Size Colorectal Polyps. Gastroenterology 2019; 157: 451-461.e2. doi:10.1053/j.gastro.2019.04.005

21. Sidhu M, Shahidi N, Gupta S, *et al.* Outcomes of Thermal Ablation of the Mucosal Defect Margin After Endoscopic Mucosal Resection: A Prospective, International, Multicenter Trial of 1000 Large Nonpedunculated Colorectal Polyps. Gastroenterology 2021; 161: 163-170.e3. doi:10.1053/j.gastro.2021.03.044

22. Bordillon P, Pioche M, Wallenhorst T, *et al.* Double-clip traction for colonic endoscopic submucosal dissection: a multicenter study of 599 consecutive cases (with video). Gastrointest Endosc 2021. doi:10.1016/j.gie.2021.01.036

23. Lafeuille P, Rivory J, Jacques J, *et al*. Diagnostic endoscopic submucosal dissection for invasive cancer with the four cardinal points traction strategy. Endoscopy 2021. doi:10.1055/a-1516-3680

24. Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, *et al.* Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. J Gastroenterol 2004; 39: 534–543. doi:10.1007/s00535-004-1339-4

25. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, *et al.* Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. Gastroenterology 2004; 127: 385–394

26. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, *et al.* Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol 2020; 25: 1–42. doi:10.1007/s10147-019-01485-z

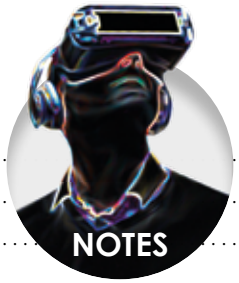
27. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, *et al.* Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. Mod Pathol 2017; 30: 1299–1311. doi:10.1038/modpathol.2017.46

28. Yoshii S, Nojima M, Nosho K, *et al.* Factors associated with risk for colorectal cancer recurrence after endoscopic resection of T1 tumors. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12: 292-302.e3. doi:10.1016/j.cgh.2013.08.008

5.

Les cinq points forts

- La transformation maligne des lésions colorectales débute le plus souvent par une dégénérescence focale avec un continuum de l'adénocarcinome intra-muqueux à l'adénocarcinome profondément invasif (> 1 000 microns).
- La caractérisation endoscopique est la technique la plus efficace pour prédire l'histologie et choisir la meilleure stratégie thérapeutique.
- La résection endoscopique, moins morbide que la chirurgie, est le traitement de choix des lésions transformées superficielles à très bas ou à bas risque d'évolution métastatique ganglionnaire.
- La double expertise endoscopique/anatomopathologique est déterminante pour la bonne prise en charge des patients.
- L'histologie de la pièce et le degré de qualité de la résection permettent de décider en réunion de concertation pluridisciplinaire de cancérologie digestive du caractère curatif de la résection et de la nécessité de proposer une surveillance ou un traitement complémentaire.


NOTES

Prise en charge endoscopique des complications de la chirurgie bariatrique

Julien BRANCHE

Service des Maladies de l'Appareil Digestif - Hôpital Huriez - CHU Lille – 59000 LILLE

Julien.branche@chru-lille.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les types de chirurgie bariatrique et leurs complications
- Connaître les indications du traitement endoscopique
- Connaître les différentes techniques endoscopiques
- Connaître les stratégies de prise en charge et leurs résultats

LIENS D'INTÉRÊTS

Congrès, conférences, consulting, recherche : Abbvie, Ambu, Apollo Endosurgery, Boston Scientific, Cook Medical, Mayoly Spindler, MSD, Pentax.

MOTS-CLÉS

Obésité, complications post opératoires, traitement endoscopique, fistule, sténose

ABRÉVIATIONS

GBP : Gastric ByPass ; HAS : Haute Autorité de Santé ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; Drains en QDC : drains en queue de cochon ; OTSC : *Over The Scope*, « sur l'endoscope » ; SG : Sleeve Gastrectomy ; TTS : *Through The Scope*, « à travers l'endoscope ».

Introduction

L'obésité est devenue un enjeu de santé publique aux conséquences sanitaires et économiques majeures. Elle est définie par un indice de masse corporel (IMC) supérieur ou égal à 30 kg/m^2. La chirurgie bariatrique est efficace avec une perte de poids durable permettant une amélioration des comorbidités associées à l'obésité mais est associée à un risque de complications non négligeable. La chirurgie bariatrique connaît une hausse continue depuis l'introduction de la pratique en France, le nombre d'interventions ayant été multiplié par vingt entre 1997 et 2016, et par trois dans les dix dernières années (1).

Interventions en chirurgie bariatrique

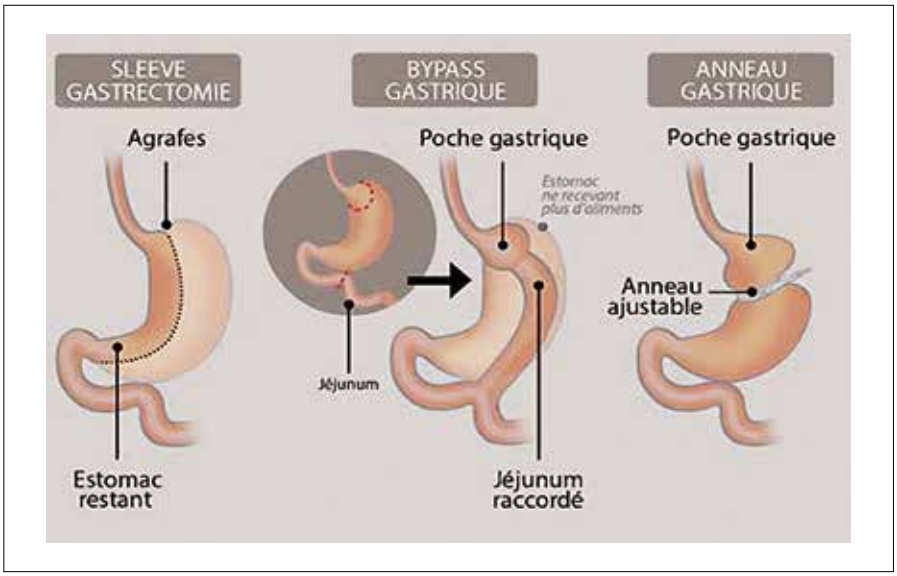
La chirurgie bariatrique est encadrée en France et ne peut être envisagée que dans le cadre des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) publiées en 2009 (2). La chirurgie bariatrique peut être envisagée chez des patients adultes réunissant l'ensemble des conditions suivantes :

- patients avec un IMC ≥ 40 kg/m^2 ou bien avec un IMC ≥ 35 kg/m^2 associé à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie (notamment hypertension artérielle, syndrome d'apnées obstructives du sommeil et autres troubles respiratoires sévères, désordres métaboliques sévères, en particulier diabète de type 2, maladies ostéo-articulaires invalidantes, stéatohépatite non alcoolique) ;
- en deuxième intention après échec d'un traitement médical, nutritionnel, diététique et psychothérapeutique bien conduit pendant 6-12 mois ;
- en l'absence de perte de poids suffisante ou en l'absence de maintien de la perte de poids ;
- patients bien informés au préalable, ayant bénéficié d'une évaluation et d'une prise en charge préopératoires pluridisciplinaires ;
- patients ayant compris et accepté la nécessité d'un suivi médical et chirurgical à long terme ;
- risque opératoire acceptable.

Trois interventions font l'objet d'un consensus au sein des recommandations de la HAS et sont couramment pratiquées en France, essentiellement par cœlioscopie : l'anneau gastrique, la sleeve gastrectomy (SG), le bypass gastrique (figure 1). La HAS a émis un rapport défavorable au remboursement du bypass gastrique en oméga en septembre 2019, intervention qui s'était diffusée largement en France car elle serait plus simple à réaliser pour les chirurgiens : la HAS préconise de ne plus y avoir recours (www.has-sante.fr).

Les complications post opératoires de la SG et du bypass gastrique nécessitant un traitement endoscopique sont les fistules et les sténoses. Leur prise en charge s'envisage dans une collaboration multidisciplinaire impliquant chirurgien, anesthésiste, endoscopiste et radiologue. L'anneau gastrique ajustable peut poser le problème de la migration intra gastrique qui relève souvent d'un traitement endoscopique.

Figure 1 : présentation simplifiée des interventions de chirurgie bariatrique. Source : HAS



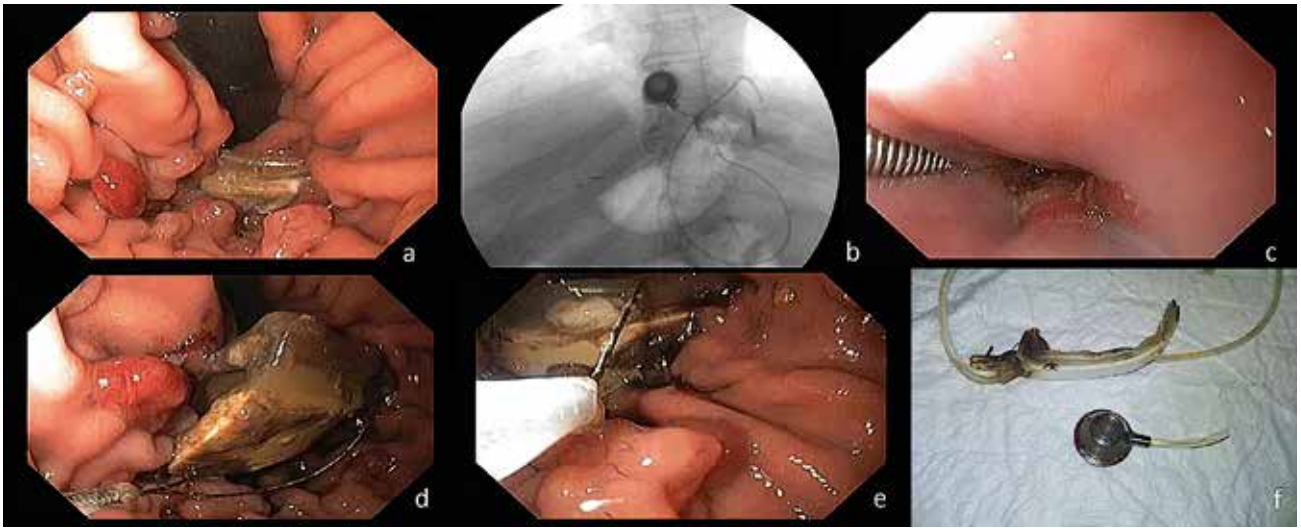
Matériel nécessaire

- L'utilisation d'un gastroscope à large canal opérateur peut améliorer le lavage et l'exploration endoscopique mais n'est pas indispensable.
- Insufflateur à CO_2 et pompe de lavage sont indispensables pour la sécurité du geste et faciliter le lavage des cavités explorées.
- Un capuchon transparent placé au bout de l'endoscope peut aider à déplisser les plis pour repérer une petite fistule.
- Clips TTS (*Through The Scope*) : les clips sont repositionnables et rotatifs, le plus large possible.
- Clips OTSC (*Over The Scope*) : macro clips positionnés sur un capuchon distal et largués grâce à une poignée fixée sur le canal opérateur, à usage unique et nécessitant une formation à leur utilisation. Ils permettent une préhension profonde et durable de toute l'épaisseur de la paroi digestive, y compris du muscle, réalisant un équivalent de suture endoscopique. Ils sont très efficaces pour la fermeture des perforations digestives iatrogènes mais moins performants dans les fistules inflammatoires ou infectées.
- Prothèses métalliques. Les prothèses œsophagiennes ou gastriques mises en place doivent être extirpables donc totalement couvertes. Le risque de migration est donc important, et la migration peut se compliquer de plaie, d'hémorragie ou de perforation digestive. Le risque est très important après bypass gastrique en l'absence d'estomac sous-jacent à la fistule : la prothèse risque de migrer dans l'intestin grêle. Les clips TTS sont trop fins pour retenir une prothèse, la fixation d'une prothèse par un clip OTSC permet de diminuer le risque de migration. Les habitudes de prise en charge vont vers l'utilisation de prothèses métalliques totalement couvertes de large diamètre (> 20 mm), à double épaulement anti migration, laissées en place le moins longtemps possible avec une surveillance clinique attentive.
- Drains en queue de cochon (QDC). Ces petits drains souples en plastique (7Fr, 4 à 10 cm de long) sont mis en place, le plus souvent par deux, à cheval entre une collection et le tube digestif pour assurer un drainage interne par capillarité. Cette cicatrisation interne dirigée permet le retrait progressif des drains externes et assure une fermeture de la plupart des fistules, en asséchant la cavité infectée et en induisant une réaction à corps étranger.
- Drain naso-cavitaire. Drain souple en plastique qui s'enroule dans une cavité de fistule pour l'irriguer et la laver. Il est placé sous contrôle endoscopique et scopique dans les collections dont le drainage externe est insuffisant ou inefficace.
- Sonde de nutrition entérale : la nutrition entérale est un support essentiel à la cicatrisation des fistules digestives. L'alimentation orale est parfois contre indiquée ou les apports insuffisants. La nutrition entérale apporte un meilleur bénéfice que la nutrition parentérale. Un fil guide est placé sous contrôle endoscopique et scopique dans le duodénum distal et permet de positionner la sonde loin de la fistule. La nutrition entérale est souvent proposée au moins 4 semaines et jusqu'au contrôle par scanner après drainage interne par QDC sans qu'il n'existe de consensus à ce sujet. Dans notre centre, les malades ont une nutrition entérale exclusive (eau *per os* autorisée) jusqu'à cicatrisation complète.
- Ballons de dilatation
  - Les ballons de dilatation à l'eau (hydrostatiques) passent à travers l'endoscope. Leur diamètre est choisi en fonction de la sténose à traiter, de 9 à 20 mm de diamètre. La dilatation se réalise sous contrôle endoscopique et radiologique.
  - Les ballons de dilatation à l'air (pneumatiques, « ballons pour achalasie ») ne passent pas dans le canal opérateur. Ils sont descendus sous contrôle scopique sur fil guide en regard de la sténose à dilater. La dilatation se déroule sous contrôle radiologique, qui étudie la disparition de l'encoche de la sténose, à l'aide d'un manomètre. Le diamètre utilisé va de 30 à 40 mm.
- Colle biologique ou cyanoacrylate. La colle peut permettre le traitement de certaines fistules, plutôt chroniques, à la condition que la zone ne soit pas infectée. Son utilisation est rare.

Anneau gastrique ajustable

L'anneau gastrique ajustable est une ceinture en silicone plus ou moins remplie d'eau, placée sous cœlioscopie sur la partie haute de l'estomac, qui restreint le volume gastrique disponible. Il s'agit d'une intervention simple, souvent proposée en

Figure 2 : Section et ablation endoscopique d'un anneau gastrique ajustable migré dans l'estomac



a - Visualisation en rétrovision
b - Mise en place du fil guide métallique
c - Mise en place de la gaine métallique
d - Section de l'anneau
e, f - Récupération de l'anneau

première intention, induisant une perte de poids moins importante que les autres procédures. Cette intervention est en forte désaffection du fait d'une fréquence de complications et d'échecs à long terme considérée comme plus importante que les autres techniques de chirurgie bariatrique.

La migration intra gastrique de l'anneau gastrique ajustable est une complication survenant chez 5 à 10 % des malades au cours du suivi. Les symptômes peuvent être une reprise de poids, une infection du boîtier sous cutané, l'apparition d'une dysphagie ou de douleurs abdominales. La migration intra gastrique de l'anneau est une indication formelle à son retrait (figure 2). L'endoscopie visualise une partie plus ou moins importante de l'anneau gastrique dans la lumière gastrique en rétrovision. Pour une section/extraction endoscopique, la moitié de l'anneau doit avoir migré dans la lumière gastrique. L'intervention se déroule sous anesthésie générale, avec contrôle scopique. Un fil guide métallique est passé de part et d'autre de l'anneau visible dans l'estomac. Une gaine métallique est descendue au contact de l'anneau. L'anneau est sectionné grâce à une poignée de lithotripsie qui serre le fil métallique sur l'anneau selon le principe du fil à couper le beurre. Le boîtier de gonflage sous cutané est retiré. L'anneau peut ensuite être prudemment retiré sous contrôle endoscopique et scopique, saisi par voie endoscopique à l'aide d'une anse ou d'une pince à corps étrangers. La traction de l'anneau à travers la lumière œsophagienne doit se faire prudemment et l'aide de la scopie est parfois utile pour suivre la progression de l'anneau. Le chirurgien est souvent présent au moment de l'ablation de l'anneau car il assure le retrait du boîtier sous cutané. Le retrait chirurgical du boîtier peut également être assuré immédiatement avant le temps endoscopique. Un anneau imparfaitement migré dans la lumière gastrique sera plus difficile à retirer par voie endoscopique. La mise en place transitoire d'une prothèse œsophagienne peut aider à compléter la migration pour faciliter le geste endoscopique (3).

Généralités sur la prise en charge des fistules post opératoires

La prise en charge d'une fistule post chirurgie bariatrique est une urgence endoscopique. Dans la série multicentrique française, un délai de prise en charge inférieur à 21 jours était un facteur prédictif et indépendant de succès thérapeutique (4). Plusieurs stratégies de traitement existent et sont parfois combinées. Toutes les données de la littérature sont rétrospectives.

- Drainage interne par QDC. Le drainage interne par QDC consiste à assurer un drainage interne par deux prothèses en QDC placées dans la fistule. Les QDC de 7Fr de diamètre sont glissées l'une après l'autre sur fil guide hydrophile à travers le canal opérateur. L'objectif est de retirer le drainage externe chirurgical dans les jours suivant la mise en place du drainage interne par QDC. En cas de collection mal drainée, on laisse en place en complément pendant quelques jours un drain naso cavitaire pour un lavage de la cavité : il permet une instillation de sérum physiologique. Le drainage interne est une technique largement utilisée pour le traitement des fistules post opératoires, la série rapportée le plus récemment dans la littérature à propos de 617 malades indique un taux de cicatrisation de près de 85 % (4). Dans le cas particulier des collections post opératoires ne communiquant pas avec le tube digestif (fistule non retrouvée), un drainage interne par QDC guidé par échoendoscopie est un traitement efficace permettant un drainage rapide de la collection. En cas de collection de plus de 5 cm il est recommandé de placer en complé-

ment des drains en QDC un drain naso-cavitaire pendant quelques jours pour le lavage (4).

- Dérivation du flux digestif : les prothèses métalliques couvertes permettent de ponter la fistule en assurant l'écoulement de la salive et des sécrétions sans alimenter la fistule. Elles réalisent également un tuteur à la cicatrisation. Les prothèses ont été longtemps le traitement de première ligne des fistules post opératoires, de par leur simplicité d'utilisation et la disponibilité dans la majorité des centres. Les prothèses doivent être totalement couvertes pour être extirpables et ont un risque de migration. Les données de la littérature sont hétérogènes car les indications comme les caractéristiques des prothèses sont variables. Le taux de succès clinique rapporté est de 72-89 %, un taux de migration de 23 à 30 % (6). Le taux élevé de complications, parfois sévères, limite désormais l'utilisation des prothèses au profit d'autres techniques comme le drainage interne par QDC. Les autres complications rapportées, avec une fréquence de 10 à 15 %, sont l'intolérance pouvant amener au retrait et la survenue d'une sténose inflammatoire (le plus souvent au pôle supérieur de la prothèse). Le saignement et la perforation ont une fréquence inférieure à 5 %. Les prothèses gardent un intérêt pour la prise en charge des grandes déhiscences anastomotiques et des larges fistules.

- Fermeture de la fistule. La fermeture de l'orifice fistuleux par un macro clip ou un système de suture endoscopique est réservé au traitement des fistules chroniques et non infectées. En cas de fistule récente, la fermeture est rarement efficace du fait des phénomènes inflammatoires qui gênent le positionnement du clip. Le taux de succès clinique est évalué à 67 %. La fermeture des fistules par encollage (cyanoacrylate ou colle biologique) est rare, et probablement à réserver aux fistules chroniques sèches non infectées. Dans la littérature, 10 séries rapportent 63 cas avec une efficacité de 93 à 100 % (6).

- La promotion de la cicatrisation par cellules souches ou VAC-thérapie est au stade d'évaluation.

Sleeve Gastrectomy

La Sleeve Gastrectomy (SG) connaît un essor marqué depuis son apparition il y a une quinzaine d'années. La résection de la grosse tubérosité conduit à une restriction gastrique définitive, les résultats pondéraux à court et moyen terme sont bons, les résultats à long terme sont encore peu connus. Parmi les complications post opératoires, la fistule et la sténose post SG indiquent une prise en charge endoscopique.

Fistule après SG

La fistule après SG chez environ 3 % des malades opérés dans les suites immédiates de l'intervention le plus souvent (7). La survenue d'un sepsis avec douleurs abdominales fait suspecter le diagnostic qui sera confirmé au scanner. En cas de sepsis sévère, et/ ou de volumineuse collection adjacente à la fistule, un lavage et drainage cœlioscopique ou radiologique sera réalisé avant la prise en charge endoscopique. L'endoscopie peut rapidement être réalisée, avec une insufflation au CO_2 et sous contrôle scopique. La fistule se situe dans la majorité des cas sur le haut de la ligne d'agrafes, juste sous la jonction œso-gastrique. Elle est parfois millimétrique, nécessitant un déplissage attentif de la muqueuse, et l'opacification ou l'utilisation d'un fil guide hydrophile dans un cathéter d'opacification peut aider à son repérage. Plus rarement, elle se localise plus bas sur la ligne d'agrafes. Une étude attentive de la morphologie de la sleeve doit être réalisée au cours de cette endoscopie. On cherche à dépister une sténose médio gastrique, qui peut être fonctionnelle (déplissement médio gastrique satisfaisant avec la poussée de l'endoscope) ou plus rarement anatomique (sténose liée à un agrafage trop serré). L'existence d'une sténose augmente la pression sur le haut de la SG et rend plus difficile la cicatrisation de la fistule. La stratégie de prise en charge va se baser sur la taille de la fistule. Dans la plupart des cas, un drainage externe est en place, le traitement endoscopique vise à remplacer le drain externe par un drain interne pour une cicatrisation dirigée, utilisant en complément éventuel et transitoire une prothèse pour ponter la fistule. La figure 3 résume la stratégie de prise en charge.

- Fistule de grande taille (> 20 mm). L'endoscope peut facilement passer dans la cavité adjacente à la fistule. Un calibre de fistule supérieur à 20 mm amène un risque important de migration des drains en QDC en dehors du tube digestif. On réalise un lavage abondant de tous les débris muco purulents, et on contrôle le bon positionnement des drains chirurgicaux dans la cavité. La mise en place d'une prothèse métallique œsophagienne totalement couverte pendant une courte durée (2 à 4 semaines)

Figure 3 : algorithme résumant la prise en charge des fistules après SG

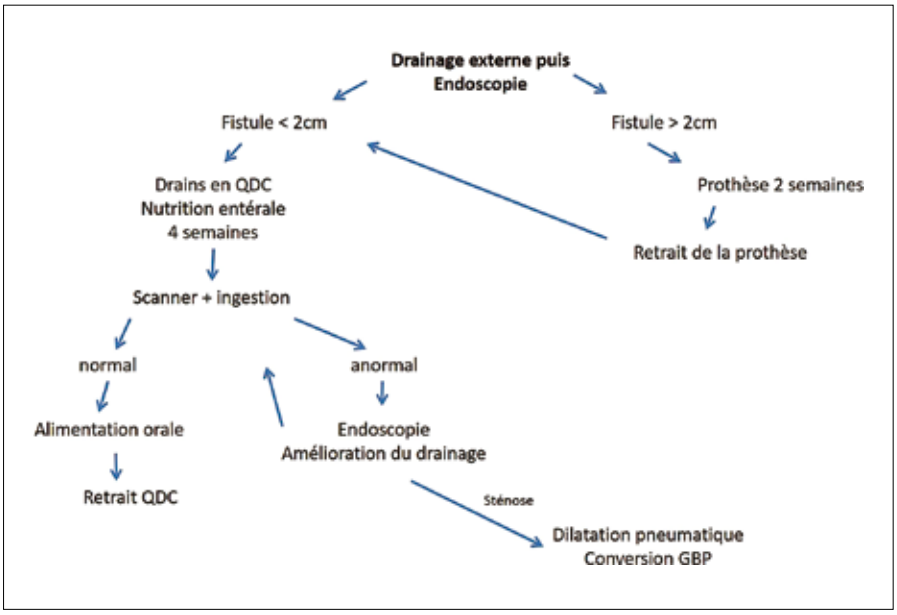
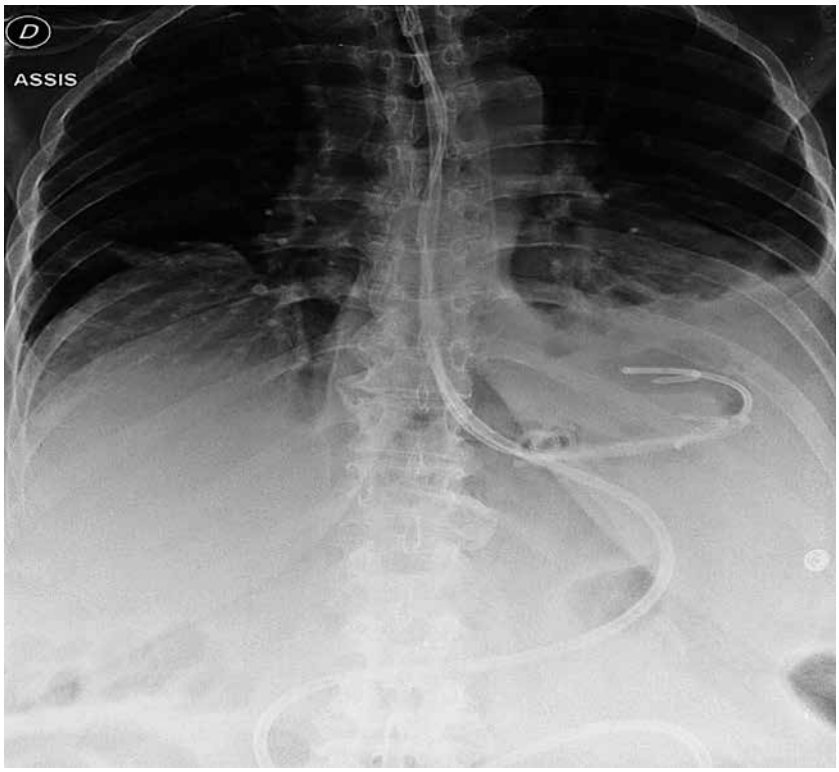


Figure 4 : Drainage interne par QDC après SG : 2 QDC et 1 drain nasocavitaire dans la fistule, sonde de nutrition entérale



permet de ponter la fistule et initier la cicatrisation locale. Le risque est la migration de la prothèse qui peut s'impacter dans la paroi pylorique ou duodénale avec des complications graves, voire fatales décrites. Lors du retrait de la prothèse, la diminution du calibre de la fistule permet souvent de poursuivre le traitement par la pose de drains en QDC.

- Fistule de petite taille (< 20 mm). Le drainage interne par QDC est le traitement le plus couramment proposé à ce type de fistule. Les QDC sont habituellement laissées en place 4 semaines, un scanner de réévaluation est ensuite réalisé. Une nutrition entérale exclusive est souvent proposée pendant cette période, pour exclure la fistule et favoriser l'apport nutritionnel (figure 4). Certains centres autorisent une alimentation orale pendant la période de drainage interne. En cas d'évolution favorable, les QDC sont retirées lors d'une nouvelle endoscopie dans les semaines qui suivent. En cas d'évolution non favorable sur le scanner de contrôle, une nouvelle endoscopie pour amélioration du drainage interne est réalisée.

Sténose après SG

La sténose après SG est responsable de dysphagie, douleurs épigastriques, reflux et vomissements dans les suites d'une SG. Il peut s'agit d'une sténose « vraie », anatomique, habituellement au niveau du bas de la petite courbure (incisure angulaire). Les sténoses anatomiques font suite à un agrafage trop serré de la SG, un hématome ou une infection post opératoire, leur diagnostic est le plus souvent précoce dans les suites immédiates de l'intervention. Les sténoses par « twist » se révèlent habituellement plus tardivement, elles sont provoquées par un défaut d'alignement de la ligne d'agrafes lors de l'intervention, donnant un aspect hélicoïdal au manchon gastrique. Peu de données sont disponibles sur le traitement des sténoses post SG dont la survenue est estimée à 5 %. La prise en charge repose sur la dilatation à l'aide d'un ballon de dilatation pneumatique. Un ballon de 30 à 40 mm est gonflé sous contrôle scopique en regard de la sténose et maintenu gonflé pendant 2 minutes. Au dégonflage, un contrôle attentif de la muqueuse avec opacification est nécessaire pour dépister une perforation. La reprise de l'alimentation est possible le lendemain, avec un traitement systématique par inhibiteurs de la pompe à protons. Plusieurs séances de dilatations sont parfois nécessaires, au-delà de 3 séances sans efficacité il est habituel de considérer que les dilatations ne sont pas efficaces et qu'une réintervention doit être envisagée. L'efficacité durable de cette stratégie est de 75 % à 80 % d'après deux séries récemment publiées, quel que soit le type de sténose (8,9).

Bypass gastrique

Le bypass gastrique consiste à réaliser une anse alimentaire faite de 1,50 m d'intestin (dit Roux-en-Y), montée sur un moignon gastrique. Si ses effets sont très marqués sur la perte de poids et la correction des comorbidités, (plus fréquemment proposée aux IMC importants et aux diabétiques), cette intervention est plus complexe à réaliser. Les complications accessibles à un traitement endoscopique intéressent l'anastomose gastro-jéjunale proximale.

Fistule après bypass gastrique

La fistule après bypass gastrique est une complication survenant chez 5 % des malades.

- Fistule (déhiscence) anastomotique concernant plus d'un tiers de la circonférence. Les grandes déhiscences anastomotiques nécessitent souvent la mise en place d'une prothèse métallique couverte. La prothèse ne peut être placée que si la cavité adjacente est efficacement drainée vers l'extérieur. La durée de traitement par prothèse doit être courte (2 à 4 semaines maximum) pour limiter le risque de migration dans l'intestin grêle. Une surveillance clinique attentive est indispensable, et la tolérance parfois médiocre (douleurs thoraciques). Au retrait on constate le plus souvent une cicatrisation significative mais incomplète de la fistule ce qui permet de poursuivre par la mise en place de QDC (6).
- Fistules < 1/3 de la circonférence. Un drainage interne par QDC pendant 4 semaines associé à une nutrition entérale est recommandé. Un scanner est ensuite réalisé et la réalimentation autorisée si la cicatrisation est obtenue. Les QDC sont retirées sans urgence par la suite (6).

Sténose après bypass gastrique

Les sténoses anastomotiques gastro jéjunales répondent bien à la dilatation endoscopique au ballon hydrostatique. Une à trois séances sont en général nécessaires. À chaque séance, on réalise une dilatation à un calibre maximal équivalent à trois fois le diamètre de la sténose pour limiter le risque de perforation. La dilatation est très efficace sur les sténoses diaphragmatiques cicatricielles, le taux de récidive est plus important sur les sténoses inflammatoires ou fibreuses. En cas de sténose réfractaire (récidive après 5 dilatations bien conduites), un traitement de deuxième intention peut être proposé : incisions radiaires endoscopiques, injection de corticoïdes dans la sténose au décours de la dilatation, mise en place d'une prothèse métallique transitoire (10). Le choix du traitement de seconde intention n'est pas consensuel car il dépend des habitudes de centre et de l'aspect de la sténose. Certaines sténoses réfractaires sont inflammatoires, parfois ulcérées : un dépistage d'Helicobacter pylori doit être réalisé et l'arrêt du tabac est indispensable.

Conclusion

L'endoscopie a une place déterminante dans la prise en charge des complications après chirurgie bariatrique. Le traitement endoscopique doit débuter le plus rapidement possible pour garantir une efficacité maximale. Le drainage interne par drains en queue de cochon permet le traitement de la plupart des fistules, en association avec la nutrition entérale. Les prothèses métalliques couvertes gardent une indication pour la prise en charge des larges fistules et déhiscences et doivent être utilisées avec prudence.

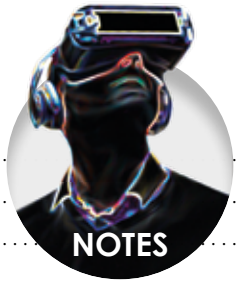
Références

1. Situation de la chirurgie de l'obésité, rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales, Janvier 2018, https://www.igas.gouv.fr/spip.php?article704
2. Obésité : prise en charge chez l'adulte, Haute Autorité de Santé, Juin 2009, https://www.has-sante.fr/jcms/c_765529/fr/obesite-prise-en-charge-chirurgicale-chez-l-adulte
3. Blero D, Eisendrath P, Vandermeeren A, Closset J, Mehdi A, Le Moine O, *et al*. Endoscopic removal of dysfunctioning bands or rings after restrictive bariatric procedures. Gastrointest Endosc. 2010 Mar;71(3):468-74. doi: 10.1016/j.gie.2009.06.020. Epub 2009 Sep 12. PMID: 19748612
4. Christophorou D, Valats JC, Funakoshi N, Duflos C, Picot MC, Vedrenne B, *et al*. Endoscopic treatment of fistula after sleeve gastrectomy: results of a multicenter retrospective study. Endoscopy. 2015 Nov;47(11):988-96. doi: 10.1055/s-0034-1392262. Epub 2015 Jun 25. PMID: 26111361
5. Donatelli G, Spota A, Cereatti F, Granieri S, Dagher I, Chiche R, *et al*. Endoscopic internal drainage for the management of leak, fistula, and collection after sleeve gastrectomy: our experience in 617 consecutive patients. Surg Obes Relat Dis. 2021 Aug;17(8):1432-1439. doi: 10.1016/j.soard.2021.03.013. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33931322
6. Rogalski P, Swidnicka-Siergiejko A, Wasielica-Berger J, Zienkiewicz D, Wieckowska B, Wroblewski E, *et al*. Endoscopic management of leaks and fistulas after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. 2021 Mar;35(3):1067-1087. doi: 10.1007/s00464-020-07471-1. Epub 2020 Feb 27.
7. Aurora AR, Khaitan L, Saber AA. Sleeve gastrectomy and the risk of leak: a systematic analysis of 4,888 patients.. Surg Endosc. 2012 Jun;26(6):1509-15. doi: 10.1007/s00464-011-2085-3. Epub 2011 Dec 17. PMID: 22179470
8. Lorenzo D, Gkolfakis P, Lemmers A, Louis H, Huberty V, Blero D, *et al*. Endoscopic Dilation of Post-Sleeve Gastrectomy Stenosis: Long-Term Efficacy and Safety Results. Obes Surg. 2021 May;31(5):2188-2196. doi: 10.1007/s11695-021-05252-w. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33598846
9. Shnell M, Nevo N, Lahat G, Abu-Abeid S, Goldstein AL, Fishman S, *et al*. Endoscopic Management of Sleeve Stenosis. Obes Surg. 2021 Nov;31(11):4749-4753. doi: 10.1007/s11695-021-05613-5. Epub 2021 Aug 23. PMID: 34426909
10. Espinel J, Pinedo E. Stenosis in gastric bypass: Endoscopic management. World J Gastrointest Endosc. 2012 Jul 16;4(7):290-5. doi: 10.4253/wjge.v4.i7.290. PMID: 22816008

5

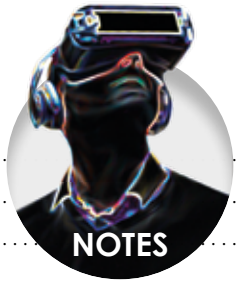
Les cinq points forts

- La chirurgie bariatrique est encadrée par les recommandations de la HAS. Trois types d'intervention sont autorisés en France : l'anneau gastrique ajustable, la gastrectomie longitudinale en manchon (sleeve gastrectomie) et le by-pass gastrique.
- La prise en charge endoscopique des fistules après chirurgie bariatrique doit s'envisager aussi rapidement que possible dès que le sepsis est contrôlé afin de garantir une efficacité maximale.
- Le traitement des fistules post opératoires repose essentiellement sur le drainage interne par drains en queue de cochon.
- L'utilisation de prothèses métalliques doit se faire avec prudence en raison du risque de migration.
- Le traitement des sténoses après gastrectomie longitudinale en manchon (sleeve gastrectomie) repose sur la dilatation pneumatique, celui des sténoses après by-pass gastrique sur la dilatation hydrostatique.


NOTES

Conception / mise en page : www.patriceteutsch.com

Impression : Imprimerie Moderne - Pont-à-Mousson (54)
Mars 2022


NOTES

ASSOCIATION NATIONALE FRANÇAISE
DE FORMATION CONTINUE
EN HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE
Numéro de formateur : 11752860075