POST'U

FMC-HGE

Association Nationale Française
de Formation Continue
en Hépato-Gastro-Entérologie

PARIS
JFHOD
16 au 19 mars
2023

FMC HGE

Qualiopi
processus certifié
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

POST'U

FMC-HGE

Association Nationale Française
de Formation Continue
en Hépato-Gastro-Entérologie

POST'U FMC-HGE

COMITÉ DE RÉDACTION :

Rédacteur en Chef
Gilles MACAIGNE

Membres
Philippe AYGALENQ, Jean-Baptiste BACHET, Aurore BARON, David BERNARDINI, Corinne BONNY, Catherine BREZAULT, Charlotte COSTENTIN, Jean-Michel DIDELOT, Jérôme FILIPPI, Bertrand HANSLIK, Thierry HELBERT, Frédéric HELUWAERT, Christine LEFORT, Gilles MACAIGNE, François MION, Stéphane NANCEY, Maxime PALAZZO, Patrice PIENKOWSKI, Pauline ROUMEGUERE, Jean-Christophe SAURIN, Véronique VITTON et Ariz ZAANAN.

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

© Association Française de Formation Médicale Continue en Hépato-Gastro-Entérologie 2023

Droits de reproduction réservés pour tous pays.

ISBN : 978-2-9548304-9-0

FMC HGE

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

Qualiopi processus certifié

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

La certification qualité a été délivrée au titre de la catégorie d'action suivante :
ACTIONS DE FORMATION

Éditorial

C'est avec un immense honneur et beaucoup de plaisir que nous vous proposons le tout nouveau Post'U 2023. Cet ouvrage est le fruit de plusieurs mois de réflexions, de multiples séances de travail, de relectures attentives et d'échanges passionnés entre les auteurs et les membres du conseil d'administration de la FMC-HGE pour vous permettre d'avoir une version définitive de référence, de grande qualité pédagogique et scientifique. À ce titre, je souhaite remercier l'ensemble des membres du conseil d'administration, bénévoles provenant de tous horizons, hospitaliers universitaires, hospitaliers généraux et libéraux, qui avec professionnalisme, sérieux et convivialité vous ont concocté une fois de plus un très beau programme. Cette collégialité permet d'identifier, année après année, les thèmes d'actualité et d'intérêt pour notre pratique quotidienne.

L'année 2022 a été une année importante pour la FMC-HGE avec l'obtention de la certification Qualiopi pour la catégorie « actions de formation », grâce au travail et à la persévérance des membres du bureau dont Christine Lefort et Jean-Michel Didelot et à notre incontournable secrétaire, Pascale Rouvière. La FMC-HGE a également renforcé son engagement dans le programme de DPC en proposant, en coordination avec le CEFA-HGE, des ateliers validant le DPC qui vous seront proposés en présentiel au cours des JFHOD puis en version digitale pour ceux n'ayant pu y assister.

Cette année, la FMC-HGE ouvre le congrès des JFHOD dès le jeudi matin avec la session plénière consacrée aux MICI et termine le programme en beauté le dimanche matin avec celle des très attendues « synthèses et recommandations ». Nous vous proposons également le samedi matin, en plus de nos sessions habituelles, une session dédiée à l'œsophage et à ses troubles moteurs. Par ailleurs, cette année, afin de vous laisser encore plus de choix, les 8 ateliers de FMC-HGE sont répartis sur la totalité du congrès et consultables en rediffusion. Tout comme l'année dernière, nous pérennisons l'interactivité de ces sessions avec la possibilité de participer aux pré et post-tests, en début et fin de chaque session plénière, *via* la plateforme du congrès et de remplir un questionnaire de satisfaction pour chaque session. Cette application permettra en outre de recueillir les propositions de sujets que vous souhaiteriez voir traiter en 2024.

Le Post'U version papier sera également disponible en ligne, en version numérique dans laquelle les textes seront accompagnés de la présentation orale et d'un diaporama que vous pourrez consulter lors du congrès, en replay sur le site des JFHOD jusqu'au 2 mai 2023 puis sur notre site : www.fmcgastro.org.

La FMC-HGE, c'est également le site internet et les réseaux sociaux vous permettant de consulter les textes et de vous évaluer tout au long de l'année grâce à une banque de QCU portant sur les thématiques présentées la même année avec pré et post-tests ; l'invitation et l'encadrement de jeunes collègues aux JFHOD et aux congrès européens de la spécialité afin de les former à la rédaction de brèves scientifiques publiées dans le Post'U junior ; l'édition mensuelle d'une lettre d'information numérique portant sur l'actualité de la FMC-HGE et de notre spécialité et enfin un engagement croissant dans le programme de DPC en coordination avec le CEFA-HGE.

Au nom de l'ensemble des membres du Conseil d'Administration de la FMC-HGE, je vous souhaite une bonne lecture et d'excellentes JFHOD 2023 !

Docteur Gilles Macaigne
Président de la FMC

Sommaire

SESSION MICI 15

Modérateurs : **Philippe Aygalenq, Stephane Nancey et Jérome Filippi**

Questions à choix unique 17

Peut-on alléger ou arrêter un traitement dans les MICI ? 21
Caroline Trang *(Nantes)*
- Connaître les conditions requises avant d'envisager une désescalade ou un arrêt thérapeutique
- Savoir chez qui et à quel moment envisager une désescalade thérapeutique
- Savoir chez qui et à quel moment envisager un arrêt thérapeutique
- Connaître les modalités de surveillance après désescalade ou arrêt thérapeutique

Lésions ano-périnéales (LAP) de la maladie de Crohn 31
Alexandre Merlini-L'Héritier *(St Grégoire)*
- Connaître les différents types de LAP et leurs critères de gravité
- Connaître les examens morphologiques permettant de les caractériser
- Connaître les principales stratégies thérapeutiques médico-chirurgicales et leurs indications
- Connaître la place des traitements obturateurs et des cellules souches
- Savoir quand et comment évaluer la réponse au traitement

Nutrition et MICI : quoi de neuf ? 45
Xavier Hebuterne *(Nice)*
- Connaître les liens entre alimentation, microbiote et MICI
- Connaître les régimes alimentaires à conseiller ou à contre-indiquer
- Connaître les situations cliniques justifiant une prise en charge nutritionnelle
- Connaître les modalités de support nutritionnel

Quelle place reste-t-il aux biothérapies intraveineuses ? 53
Xavier Roblin *(St Etienne)*
- Connaître les critères de choix pour la poursuite d'une biothérapie par voie intraveineuse
- Connaître les criètres de choix pour un passage à la voie sous-cutanée
- Connaître les modalités de surveillance de la voie sous cutanée
- Savoir prendre en compte l'effet nocebo et ses conséquences sur l'observance

Facteurs prédictifs d'évolution péjorative d'une MICI 61
Catherine Reenaers *(Liège)*
- Connaître les facteurs pronostiques lors du diagnostic et au cours du suivi
- Connaître leur impact sur la stratégie thérapeutique
- Savoir adapter la surveillance en fonction de ces facteurs

SESSION GASTRO-ENTÉROLOGIE 69

Modérateurs : **Thierry Helbert, Jean-Christophe Saurin et Frédéric Heluwaert**

Questions à choix unique 71

Gastro-entérite à éosinophiles 75
Arnaud Hot *(Lyon)*
- Connaître sa définition et sa physiopathologie
- Savoir distinguer une gastro-entérite à éosinophiles primitive des autres causes
- Connaître la stratégie diagnostique
- Connaître les principes du traitement

Prise en charge de l'ingestion de caustique 81
Mircea Chirica *(Grenoble)*
- Connaître les différents caustiques, leurs mécanismes de toxicité et leurs potentielles gravités
- Savoir évaluer la gravité de l'ingestion de caustique
- Savoir organiser la prise en charge lors des 24 premières heures
- Connaître les modalités de la prise en charge ultérieure

Surveillance de la gastrite atrophique hors Biermer 91
Bertrand Brieau *(Nantes)*
- Connaître l'histoire naturelle de la gastrite atrophique
- Savoir la reconnaître et l'évaluer en endoscopie
- Connaître les modalités de surveillance en fonction du stade de la gastrite atrophique
- Connaître les stratégies thérapeutiques en cas de dysplasie

Explorations morphologiques du grêle : quelles techniques pour quelles indications ? 99
Romain Leenhardt *(Paris)*
- Connaître les principales explorations radiologiques et endoscopiques du grêle
- Connaître leurs performances et limites en cas de suspicion de MICI
- Connaître leurs performances et limites en cas de suspicion de saignement
- Connaître la place des explorations scintigraphiques

Douleurs abdominales chroniques de l'adulte : les causes rares à ne pas oublier 107
Benoit Coffin *(Colombes)*
- Savoir évoquer une cause rare de douleur abdominale chronique
- Connaître la démarche diagnostique
- Connaître les principes thérapeutiques

ATELIERS 117

Gestion des anticoagulants en cas de cancer digestif 119
Isabelle Mahe *(Colombes)* **et Jean Baptiste Bachet** *(Paris)*
- Connaître la fréquence des pathologies thromboemboliques en cancérologie digestive
- Connaître les indications des anticoagulants à dose prophylactique
- Connaître les indications des anticoagulants à dose curative
- Connaître les modalités de surveillance et leurs interactions médicamenteuses

La proctologie instrumentale au cabinet : Que mettre dans la boîte à outils ? 125
Nadia Fathallah *(Paris)* **et Pauline Roumeguere** *(Bordeaux)*
- Savoir remplir sa boîte à outils et connaître les pré-requis nécessaires
- Savoir inciser une thrombose hémorroïdaire externe, un abcès de la marge anale ou du sinus pilonidal
- Connaître les modalités pratiques du traitement instrumental de la maladie hémorroïdaire interne
- Savoir traiter des condylomes extra-canalaires
- Savoir réaliser un prélèvement bactériologique ou histologique

Hyperferritinémie : "Que fer ?" 139
Armando Abergel *(Clermont Ferrand)* **et Aurore Baron** *(Corbeil Essonnes)*
- Connaître les principales causes d'hyperferritinémie
- Connaître la démarche diagnostique
- Connaître les indications des tests génétiques et savoir recourir au centre expert
- Connaître les indications des saignées, des chélateurs et du régime pauvre en fer
- Connaître les modalités de surveillance

SESSION ENDOSCOPIE

Modérateurs : **Maxime Palazzo, Christine Lefort, David Bernardini et Jean-Christophe Saurin**

151

Questions à choix unique 153

Prise en charge endoscopique des lésions sous-muqueuses œso-gastriques 157
Pierre Deprez *(Bruxelles)*

- Connaître les diagnostics à évoquer en cas de lésion sous-muqueuse
- Connaître les modalités diagnostiques des lésions sous-muqueuses
- Connaître les indications de résection endoscopique des tumeurs sous-muqueuses
- Connaître les modalités de surveillance

Hémorragie digestive basse aiguë : diagnostic et traitement 165
Marine Camus *(Paris)*

- Connaître les causes d'hémorragie digestive basse
- Savoir évaluer la gravité et connaître l'intérêt des scores clinico-biologiques
- Connaître les indications de l'angioscanner et de l'embolisation en urgence
- Connaître la place de la coloscopie et le délai optimal de sa réalisation
- Savoir gérer un traitement anticoagulant ou antiagrégant

VIDÉO SESSION : Gastroentéro-anastomose sous écho-endoscopie : comment simplifier la procédure ? 175
Thierry Ponchon *(Lyon)*

- Connaître les indications de la gastroentéro-anastomose sous échoendoscopie
- Connaître le matériel indispensable à la procédure
- Connaître les différentes modalités techniques de la procédure
- Connaître les techniques endoscopiques de rattrapage en cas de complication

Cholangiocarcinome hilaire : quelle prise en charge endoscopique ? 179
Benoît Bordaçahar *(St Gratien)*

- Connaître les diagnostics différentiels
- Connaître le bilan pré-thérapeutique
- Connaître les contre-indications à la résection chirurgicale d'emblée
- Connaître les modalités d'obtention d'une preuve anatomopathologique et leurs indications
- Connaître les modalités du drainage biliaire et leurs indications

Ponction sous écho-endoscopie des masses solides du pancréas : les clés du succès 187
Laurent Palazzo *(Paris)*

- Connaître les critères de qualité histopathologique du prélèvement
- Connaître les principes techniques de la ponction
- Connaître les moyens permettant d'optimiser les résultats histopathologiques
- Connaître et gérer les situations à risque d'échec de la ponction

VIDÉO SESSION : Résection endoscopique transmurale avec le dispositif FTRD : Dans quelles situations ? Comment ? 197
Yann Le Baleur *(Paris)*

- Connaître le principe technique de la résection transmurale avec le dispositif FTRD
- Connaître les indications
- Connaître les résultats et les complications

SESSION HÉPATO

Modérateurs : **Bertrand Hanslik, Aurore Baron et Charlotte Costentin**

201

Questions à choix unique 203

Stéatopathies : évaluation, suivi et prise en charge 207
Guillaume Lassailly *(Lille)*

- Savoir évaluer la gravité et connaître les facteurs pronostiques
- Savoir organiser le suivi interdisciplinaire
- Connaître la prise en charge actuelle et les traitements en développement
- Connaître les outils permettant un accès à l'activité physique

Maladie lithiasique biliaire 217
David Zanditenas *(Bry sur Marne)*

- Connaître la physiopathologie de la lithogénèse et les facteurs de risque
- Savoir identifier les manifestations cliniques
- Connaître les indications du traitement médical
- Connaître les particularités de la lithiase intra-hépatique

Hépatite virale B : rappel des fondamentaux 225
Michèle Pouteau *(Epinay sur Seine)*

- Connaître l'histoire naturelle et les différents stades évolutifs
- Connaître les méthodes d'évaluation de la fibrose et les indications de la biopsie hépatique
- Connaître les modalités de surveillance selon le stade évolutif
- Connaître les traitements, leurs indications, leurs effets indésirables
- Connaître les critères permettant l'arrêt d'un traitement par analogue nucléo(s)(t)idique

Maladie de Wilson 237
Olivier Guillaud *(Lyon)*

- Savoir évoquer une maladie de Wilson
- Connaître la démarche diagnostique
- Connaître les critères pronostiques
- Connaître les modalités du traitement et de sa surveillance
- Savoir mener l'enquête génétique

Transplantation hépatique : quand y penser ? 247
Audrey Coilly *(Villejuif)*

- Connaître les indications actuelles en France
- Savoir quand adresser une hépatite aiguë en centre de transplantation
- Savoir quand adresser une hépatite alcoolique symptomatique en centre de transplantation
- Savoir quand adresser un malade cirrhotique en centre de transplantation
- Connaître le bilan minimal pré-transplantation et les contre-indications à la transplantation

SESSION COLO-PROCTOLOGIE

Modérateurs : **Véronique Vitton, Pauline Roumeguere et Jean-Michel Didelot**

261

Questions à choix unique 263

Maladie de Verneuil : nouvelles recommandations 267
Dominique Bouchard *(Bordeaux)*

- Connaître la physiopathologie
- Connaître les signes cliniques de la maladie de Verneuil ano-périnéale
- Connaître l'association avec la maladie de Crohn
- Connaître les principes du traitement médical et chirurgical
- Connaître la stratégie thérapeutique

Traitement instrumental ou mini-invasif de la maladie hémorroïdaire : peut-on éviter le Milligan et Morgan ? 273
Jean-Michel Didelot *(Montpellier)*

- Connaître les contre-indications des traitements instrumentaux ou mini-invasifs
- Connaître les traitements instrumentaux, leur efficacité et leurs complications
- Connaître les techniques mini-invasives, leur efficacité et leurs complications
- Savoir guider le choix du traitement

Encoprésie 289
Florence Campeotto *(Paris)*

- Connaître les présentations cliniques
- Savoir examiner un enfant encoprétique
- Savoir prescrire les examens complémentaires
- Connaître les principes de la prise en charge

Syndrome de résection rectale : comment améliorer la qualité de vie des patients ? 293
Diane Mege *(Marseille)*

- Connaître l'épidémiologie et les facteurs de risque
- Connaître les manifestations cliniques
- Savoir évaluer la sévérité
- Connaître les explorations complémentaires
- Connaître les principes du traitement

Rectocèle, entérocèle et élytrocèle : diagnostic et prise en charge 299
Agnès Sénéjoux *(Rennes)*

- Connaître les symptômes
- Savoir examiner
- Savoir prescrire les examens complémentaires
- Connaître les principes du traitement médical
- Connaître les indications du traitement chirurgical

SESSION ŒSOPHAGE - MOTRICITÉ

Modérateurs : **François Mion, Patrice Pienkowski et Véronique Vitton**

305

Questions à choix unique 307

Œsophagite à éosinophiles : de la pathologie au traitement 311
Sabine Roman *(Lyon)*
- Connaître la physiopathologie
- Connaître les explorations nécessaires au diagnostic
- Connaître les modalités thérapeutiques
- Connaître l'évolution et savoir organiser le suivi

RGO : les alternatives chirurgicales ou endoscopiques aux traitements médicamenteux 321
Maximilien Barret *(Paris)*
- Connaître les indications de la chirurgie anti-reflux
- Connaître le bilan à réaliser avant la chirurgie
- Connaître les résultats et les complications de la chirurgie anti-reflux
- Connaître les techniques endoscopiques en développement

Troubles moteurs œsophagiens hors achalasie : définition et stratégies thérapeutiques 331
Sophie Marjoux *(Cagnes sur Mer)*
- Connaître la physiopathologie des troubles moteurs oesophagiens
- Connaître les manifestations cliniques
- Connaître leur définition manométrique
- Connaître les explorations à réaliser
- Connaître les options thérapeutiques

Diabète et troubles moteurs œso-gastriques : des symptômes aux traitements 339
Guillaume Gourcerol *(Rouen)*
- Connaître la physiopathologie
- Savoir évoquer le diagnostic
- Connaître les explorations à réaliser
- Connaître les principes du traitement

ATELIERS

347

Pharmacologie et motricité digestive 349
Charlotte Desprez *(Rouen)* **et François Mion** *(Lyon)*
- Connaître les hormones et neuromédiateurs impliqués dans la physiologie de la motricité digestive
- Connaître et savoir utiliser les prokinétiques et les inhibiteurs de la motricité
- Connaître les médicaments ayant des effets indésirables sur la motricité

Parasites du tube digestif : tous pathogènes ? 353
Laurent Beaugerie *(Paris)* **et Frédéric Heluwaert** *(Annecy)*
- Connaître les principaux parasites à potentiel pathogène et leur épidémiologie
- Savoir prescrire les examens complémentaires
- Savoir affirmer leur responsabilité selon le contexte clinique
- Connaître les traitements adaptés au parasite et à l'hôte

Situations particulières dans les MICI : grossesse et cancers 357
Maria Nachury *(Lille)* **et Jean-Marc Gornet** *(Paris)* **; Catherine Brezault** *(Paris)*
- Connaître les traitements autorisés pendant la grossesse
- Connaître les effets secondaires des traitements sur la grossesse et le fœtus
- Connaître les traitements autorisés en cas d'antécédent de cancer ou de cancer évolutif
- Connaître la surveillance des patients pris en charge pour cancer
- Savoir gérer la reprise ou la poursuite des traitements

SESSION CANCEROLOGIE

Modérateurs : **Catherine Brezault, Jean-Baptiste Bachet et Aziz Zaanan**

363

Questions à choix unique 365

Tumeurs neuroendocrines : tout ce qu'il faut savoir sur la radiothérapie interne vectorisée (RIV) 369
Frédéric Courbon *(Toulouse)*

- Connaître les principes et les modalités de la RIV
- Connaître les indications
- Connaître le bilan pré-thérapeutique
- Connaître les résultats et les effets indésirables

Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) : du diagnostic au traitement 375
Axel Le Cesne *(Villejuif)*

- Connaître l'épidémiologie et les circonstances diagnostiques
- Connaître les modalités diagnostiques et le bilan pré thérapeutique
- Connaître les indications de la chirurgie
- Connaître les indications des traitements médicaux
- Connaître l'intérêt de la biologie moléculaire

Traitements oncologiques des adénocarcinomes pancréatiques localisés 381
Lilian Schwarz *(Rouen)*

- Connaître la définition des cancers résécables, "borderlines" et localement avancés
- Connaître les options thérapeutiques en cas de cancer résécable et leurs résultats
- Connaître les options thérapeutiques en situation d'induction et les indications de résection chirurgicale

Immunothérapie dans les cancers œso-gastriques 395
Aziz Zaanan *(Paris)*

- Connaître l'importance des biopsies endoscopiques pré-thérapeutiques
- Connaître les indications et résultats de l'immunothérapie dans les cancers épidermoïdes de l'œsophage
- Connaître les indications et résultats de l'immunothérapie dans les adénocarcinomes oeso-gastriques
- Connaître les principaux effets secondaires et leur prise en charge

Prise en charge du patient avec cancer colo-rectal métastatique (CCRm) BRAF muté 405
Pascal Artru *(Lyon)*

- Connaître l'épidémiologie et les caractéristiques des CCR BRAF mutés
- Connaître l'impact sur la prise en charge thérapeutique en situation métastatique
- Connaître les effets secondaires des thérapies ciblées de seconde ligne

SESSION SYNTHÈSE DES NOUVELLES RECOMMANDATIONS 413

Modérateurs : **Patrice Pienkowski, Corinne Bonny et Gilles Macaigne**

Questions à choix unique 415

Nutrition et activité physique en cancérologie (recommandations françaises) 421
Cindy Neuzillet *(St Cloud)*

Consensus en hypertension portale : Baveno VII 437
Isabelle Ollivier-Hournaud *(Caen)*

Prise en charge de l'endobrachyœsophage (EBO) (recommandations américaines) 451
Emmanuel Coron *(Nantes)*

Prévention, diagnostic et prise en charge des infections au cours des maladies inflammatoires de l'intestin (recommandations ECCO 2021) 457
Patrick Faure *(Toulouse)*

Prise en charge du cancer anal 473
Laurent Siproudhis *(Rennes)*

ATELIERS 481

Comment bien réaliser une coloscopie diagnostique ? 483
Gilles Tordjman *(Créteil)* **et David Bernardini** *(Aubagne)*

- Connaître les critères de qualité de la coloscopie
- Savoir quelle préparation colique utiliser et comment l'adapter aux situations cliniques
- Savoir monter une coloscopie en limitant les risques et les boucles
- Connaître et utiliser les outils et techniques qui améliorent le taux de détection d'adénome
- Savoir autoévaluer sa pratique en coloscopie

Radioprotection en endoscopie interventionnelle : tout ce que vous devez savoir ! 491
Jean-Baptiste Chevaux *(Nancy)* **et Christine Lefort** *(Lyon)*

- Connaître les aspects réglementaires
- Connaître les principes de justification de l'utilisation des rayonnements ionisants
- Connaître les moyens de protection du patient
- Connaître les moyens de protection de l'opérateur et de son équipe
- Savoir évaluer sa pratique

MICI

MICI

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS

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

→ Peut-on alléger ou arrêter un traitement dans les MICI ?

Dr Caroline TRANG (Nantes)

Question 1

1 seule réponse exacte

Avant d'envisager une désescalade, il est nécessaire d'obtenir ?

- ❍ A. Une rémission clinique de plus de 6 mois
- ❍ B. Une rémission clinique et endoscopique de plus de 6 mois
- ❍ C. Une rémission clinique et endoscopique de plus de 1 an
- ❍ D. Une rémission clinique de plus de 1 an
- ❍ E. Une rémission clinique et endoscopique de plus de 2 ans

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes, quelle est la situation la moins favorable à une désescalade ?

- ❍ A. Maladie de Crohn anopérinéale
- ❍ B. Maladie de Crohn iléale terminale sténosante
- ❍ C. Maladie de Crohn colique inflammatoire
- ❍ D. RCH pancolique
- ❍ E. RCH distale

Question 3

1 seule réponse exacte

Quelle surveillance initiale proposez-vous en cas de désescalade ?

- ❍ A. Un suivi clinique à 9 mois
- ❍ B. Un suivi clinique à 6 mois
- ❍ C. Un suivi clinique à 3 mois
- ❍ D. Un suivi clinique et des dosages de la CRP et calprotectine fécale à 6 mois
- ❍ E. Un suivi clinique et des dosages de la CRP et calprotectine fécale à 3 mois

→ Lésions ano-périnéales (LAP) de la maladie de Crohn

Alexandre MERLINI-L'HERITIER (Saint Grégoire)

Question 1

1 seule réponse exacte

À propos des lésions ano-périnéales de la maladie de Crohn :

- ❍ A. Plus de la moitié des patients porteurs d'une MC développeront des lésions ano-périnéales au cours de leur maladie.
- ❍ B. Un patient sur deux atteint de lésions ano-périnéales est dépressif.
- ❍ C. On peut se contenter de surveiller une ulcération superficielle car ce type de lésion cicatrise sans traitement spécifique dans un cas sur deux.
- ❍ D. Les anti-TNF alpha doivent être systématiquement prescrits dans le traitement des lésions ano-périnéales primaires de la MC.
- ❍ E. Le vedolizumab est un traitement prometteur, mais des études sont encore nécessaires afin de valider son indication dans les lésions ano-périnéales.

Question 2

1 seule réponse exacte

À propos de l'IRM :

- ❍ A. L'IRM est le seul examen pour caractériser correctement les lésions ano-périnéales de la maladie de Crohn.
- ❍ B. La séquence T1 permet de bien délimiter une collection en hypersignal car elle contraste avec la graisse de voisinage en hyposignal.
- ❍ C. La perte de l'hypersignal T2 en IRM est un signe précoce de cicatrisation qui prédit une rémission à long terme.
- ❍ D. Le score de Van Assche étudie notamment l'épaisseur de la paroi rectale
- ❍ E. Plus de 80 % des ulcérations profondes sont décelées par l'IRM.

Question 3

1 seule réponse exacte

À propos de la thérapie cellulaire et des cellules souches mésenchymateuses (CSM) du darvadstrocel :

- ❍ A. Les CSM sont totipotentes et peuvent ainsi se renouveler puis se différencier en tout type cellulaire.
- ❍ B. Les CSM du darvadstrocel sont prélevées sur le patient avant l'intervention, permettant une greffe autologue.
- ❍ C. Les CSM permettent d'obtenir une cicatrisation des trajets fistuleux par un effet de comblement.
- ❍ D. Les injections de CSM sont réservées à des centres experts car la procédure doit être réalisée dans le cadre d'essais thérapeutiques.
- ❍ E. Les résultats des études sont encourageants avec plus de 50% de réponse.

→ Nutrition et MICI : quoi de neuf ?

Xavier HÉBUTERNE (Nice)

Question 1

1 seule réponse fausse

Au cours de la maladie de Crohn, la nutrition entérale

- A. Peut être administrée par voie orale
- B. Entraîne une profonde modification du microbiote intestinal
- C. Permet une cicatrisation de la muqueuse
- D. A une action anti-inflammatoire
- E. Est contre-indiquée en cas de sténose iléale

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi les aliments suivants, lequel n'est pas considéré comme étant hautement transformé ?

- A. Les pépites (nuggets) de poisson
- B. Le soda
- C. Le lait pasteurisé
- D. Les soupes en briques
- E. Les céréales du petit-déjeuner

Question 3

1 seule réponse exacte

Parmi les compléments alimentaires suivants, lequel peut être proposé chez un patient porteur d'une maladie de Crohn luminale active ?

- A. Les acides gras n-3 à libération entérale
- B. Les probiotiques de type VSL 3
- C. La curcumine par voie orale
- D. L'*indigo naturalis*
- E. Aucun

→ Quelle place reste-t-il aux biothérapies intraveineuses ?

Xavier ROBLIN (St Etienne)

Question 1

1 seule réponse exacte

Il est possible de proposer une induction chez certains patients atteints d'une MICI en utilisant les voies SC d'infliximab ou de vedolizumab afin d'avoir une meilleure acceptabilité :

- A. Oui
- B. Non
- C. Uniquement en combothérapie avec une thiopurine
- D. Uniquement en combothérapie avec le méthotrexate

Question 2

1 seule réponse exacte

Chez un patient ayant un traitement d'entretien par infliximab IV, le relais sous cutané peut se proposer :

- A. Quelle que soit la dose IV utilisée préalablement
- B. Quelle que soit la réponse au traitement
- C. Quelle que soit la fréquence des perfusions
- D. Chez les patients en rémission clinique et à posologie standard

Question 3

1 seule réponse exacte

L'analyse des taux sériques des voies SC (TDM) peut être proposée :

- A. En cas de perte réponse à une biothérapie par voie SC
- B. De manière systématique pour garder un taux thérapeutique
- C. Lors du switch
- D. Actuellement il n'y a pas d'indication prouvée

→ Facteurs prédictifs d'évolution péjorative d'une MICI

Catherine REENAERS (Liège)

Question 1

1 seule réponse exacte

Dans le but d'éviter une évolution péjorative de la MC

- ❍ A. Une cicatrisation muqueuse complète doit être obtenue chez tous les patients
- ❍ B. Un tabagisme actif impose une prise en charge maximale d'emblée par biothérapie et immunosuppresseurs
- ❍ C. Un suivi régulier par monitoring non invasif permet un contrôle optimal de la maladie et une réduction du risque de complication
- ❍ D. Une chirurgie précoce doit être proposée dans toutes les formes iléales

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes, concernant la RCH

- ❍ A. Le diagnostic au-delà de 60 ans est associé à un risque chirurgical faible
- ❍ B. Une cicatrisation muqueuse partielle (amélioration endoscopique globale mais persistance d'un score Mayo 2 sur les derniers cm) est tolérée chez la plupart des patients vu le faible potentiel évolutif de la maladie
- ❍ C. Le tabagisme atténue la gravité de la RCH et sa reprise peut être discutée dans les formes sévères
- ❍ D. L'extension de la maladie est rare

Question 3

1 seule réponse exacte

Concernant le suivi des patients avec MICI, laquelle des propositions est exacte ?

- ❍ A. L'utilisation de marqueurs non invasifs d'activité clinique n'a sa place que chez le patient symptomatique, pour confirmer la rechute de la MICI et la différencier de troubles fonctionnels
- ❍ B. La réalisation annuelle d'une coloscopie est nécessaire pour s'assurer de la cicatrisation muqueuse
- ❍ C. Un dosage de la calprotectine fécale est suffisant pour suivre les patients car elle reflète toujours l'activité de la MC iléale et colique
- ❍ D. Une échographie intestinale et un dosage de la calprotectine est une piste d'avenir pour évaluer la réponse au traitement dans la RCH (à l'exception des formes rectales pures)

Peut-on alléger ou arrêter un traitement dans les MICI ?

Caroline TRANG

Clinique du Confluent - 3 rue Eric Tabarly - 44277 Nantes, France
dr.trangpoisson@groupeconfluent.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les conditions requises avant d'envisager une désescalade ou un arrêt thérapeutique
- Savoir chez qui et à quel moment envisager une désescalade thérapeutique
- Savoir chez qui et à quel moment envisager un arrêt thérapeutique
- Connaître les modalités de surveillance après désescalade ou arrêt thérapeutique

LIENS D'INTÉRÊT

Conseils, interventions et transports auprès de Takeda, Janssen, MSD, Abbvie, Ferring, Pfizer, Sandoz, Tillots, Viatris, Biogen, Mylan, Lilly

MOTS-CLÉS

Rémission profonde, décision médicale partagée, surveillance rapprochée

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

La prise en charge des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) a considérablement évolué durant les deux dernières décennies : la confirmation que la rémission profonde était associée à une réduction des complications de la maladie à long terme et l'avènement des biothérapies ont modifié les stratégies thérapeutiques (1,2). Par ailleurs, dans la maladie de Crohn (MC), les études CALM et REACT ont confirmé que l'introduction précoce de biothérapies, avec éventuelle optimisation et contrôle serré, pouvait modifier l'histoire naturelle de la maladie (3-5), bien que des études de stratégies à long terme soient nécessaires pour le confirmer (6). Cela a conduit aussi à une augmentation des dépenses de santé dans la prise en charge des MICI qui sont désormais principalement médicamenteuses (7).

En parallèle, la meilleure connaissance des risques liés aux traitements ainsi que l'appréhension des patients vis-à-vis de la survenue d'éventuels effets indésirables conditionnent de manière importante l'acceptabilité des traitements (8-10). La problématique de la désescalade thérapeutique s'est par conséquent imposée progressivement aux médecins et est devenue un enjeu complexe dans la prise en charge des patients atteints de MICI. Il est cependant fondamental de définir précisément les critères autorisant la désescalade car elle ne peut pas s'envisager chez tous les patients. Ils relèvent à la fois du patient et de l'histoire de la maladie et sont conditionnés par le risque de rechute de la maladie et sa gestion après désescalade. Il est par ailleurs important de préciser que les modalités de la désescalade thérapeutique ne sont pas encore consensuelles à la fois dans la MC et la rectocolite hémorragique (RCH) (recommandations européennes ECCO 2018 (11-13) et la décision de désescalade se discute dans le cadre d'une décision partagée avec le patient au cas par cas. Enfin, il faut distinguer la RCH de la MC, il existe en effet beaucoup plus de données de désescalade thérapeutique dans la MC que dans la RCH.

Nous n'aborderons pas la situation de la MC post opératoire.

Connaître les conditions requises avant d'envisager une désescalade ou un arrêt thérapeutique

Certaines situations de santé contraignent à la désescalade ou l'arrêt des traitements tels que les infections graves ou à répétition, la survenue de cancers ou encore d'effets indésirables tels que les effets paradoxaux sévères (**dermatologiques, rhumatologiques**). Les projets de grossesse peuvent

FMC HGE : Organisme certifié Qualiopi pour la catégorie "actions de formation"

également conduire le patient à demander une désescalade ou un arrêt de traitement. En dehors de ces cas de figures, la décision médicale partagée prend toute sa place dans la mesure où il n'y a pas de stratégie consensuelle, le risque de rechute est réel et il doit donc être pris en compte et expliqué de manière claire au patient. Enfin, le protocole de surveillance peut être anxiogène ou jugé trop lourd par le patient. Il y a, dans ce contexte, plusieurs questions simples à se poser avant d'envisager une désescalade.

La première question concerne l'histoire naturelle de la maladie : La maladie a-t-elle été difficile à contrôler (obtention d'une rémission/d'une cicatrisation ?

Si oui, la reprise évolutive de la maladie sera probablement difficile à traiter, sans garantie de succès.

Les patients en échec primaire d'anti-TNF sont en effet souvent moins bons répondeurs à une 2e ligne de biothérapie qu'il s'agisse un anti-TNF ou non (14). Il sera par conséquent plus aisé d'envisager une désescalade thérapeutique si cette rémission a été obtenue rapidement et sans optimisation. Les patients optimisés sont en effet plus à risque de rechute (13). La durée en rémission avant désescalade ou arrêt n'est pas consensuelle néanmoins elle doit être suffisante pour s'assurer de la stabilité de la rémission et non d'une période de rémission transitoire. Selon les recommandations européennes parues en 2018 sur la désescalade (13), une durée d'un an minimum est conseillée.

La seconde question concerne l'activité de la maladie : le patient est-il en rémission profonde ?

Les recommandations européennes parues en 2018 préconisent un contrôle récent de la cicatrisation avant toute désescalade ou arrêt de traitement (13). La persistance de lésions étant un facteur de risque de poussée dans la RCH, probablement aussi dans la MC (15,16), un patient qui n'est pas en rémission profonde au moment de la désescalade n'est par conséquent pas un bon candidat. La méta-analyse de Gisbert *et al.* en 2016 avait confirmé que les taux de rechute dans la MC passaient de 26 % en cas de rémission profonde à 42 % en cas de persistance de lésions (17). Il est par conséquent nécessaire d'avoir un bilan morphologique avant l'arrêt ou la désescalade avec une endoscopie et/ ou une imagerie de référence (IRM, échographie) dans le cas d'atteinte du grêle, du fait de l'absence de corrélation stricte entre la calprotectine fécale et la cicatrisation muqueuse tant dans la RCH que pour la MC (18,19). La définition de la cicatrisation muqueuse dans la RCH est désormais validée avec la nécessité d'avoir une muqueuse d'aspect normal (scores MAYO UC= 0, UCEIS= 0), elle est en revanche plus difficile à définir dans la MC (2). La persistance de lésions muqueuses et ou pariétales résiduelles dans la MC doit être prise en compte dans la décision du fait du risque de rechute à l'arrêt du traitement.

La troisième question concerne la compliance au protocole de surveillance rapprochée : le patient est-t-il en mesure d'accepter un programme de surveillance intensifiée au moment de la désescalade et l'année suivante ?

En effet, quelle que soit la situation, le risque de rechute n'étant pas nul, il est important que le patient adhère à ce programme de surveillance. Une étude s'est intéressée au positionnement des gastro-entérologues et aux patients en cas de désescalade de combothérapie en France et aux USA. 26 % des patients n'acceptaient pas la désescalade si cela augmentait le risque de rechute et 56 % étaient plus préoccupés par le risque de poussée que le risque de cancer (20).

La 4e question concerne l'accord de reprise de traitement en cas de rechute : le patient est-il d'accord pour accepter de reprendre un traitement de fond en cas de rechute, qui sera peut-être différent de celui arrêté ?

La possibilité de reprendre un traitement de fond, y compris en l'absence de symptôme, est également un point à aborder avec le patient (21-23). En effet, la désescalade thérapeutique ne signifie pas l'arrêt du suivi et l'année suivant la désescalade est décisive dans la surveillance vis-à-vis du risque rechute. Par ailleurs, le succès de la reprise du traitement identique n'est pas garanti et il est possible qu'un nouveau traitement de fond soit nécessaire pour contrôler la MICI.

5e question : en cas de rechute, le risque de complications est-il important ?

Dans la maladie de Crohn, les lésions étendues du grêle ou chez des patients déjà opérés n'autorisent pas de désescalades du fait du risque évolutif vers des complications pariétales telles que des sténoses ou des fistules avec un risque d'abcès intra-abdominal à court terme et de grêle court à plus long terme. Les lésions anopérinéales complexes exposent, en cas de rechute, à un risque d'incontinence anale.

Dans le cas de la RCH, un antécédent de colite aiguë grave doit également être pris en considération du fait du risque de récidive à l'arrêt des traitements.

6e question : en cas de MC, le patient fume-t-il ?

Le sevrage tabagique est également fortement recommandé dans le cas de la MC maladie de Crohn (24).

En cas de réponse négative à l'une des QUESTIONS PRÉCÉDENTES, il est probable qu'il faille différer le projet de désescalade.

Les facteurs de mauvais pronostic et donc de rechute à la fois dans la MC et la RCH sont un âge jeune au diagnostic, le sexe masculin et une maladie pancolique dans le cas de la RCH, et plus d'un mètre en cumulé ou plus de 50 cm de grêle dans le cas de la MC (25). Dans la MC, les lésions du grêle, les lésions anopérinéales, le phénotype sténosant et/ ou fistulisant et le tabagisme actif sont également à risque de mauvais pronostic (13,26). Les patients avec MC multi-opérée et le nombre de lignes de traitements antérieurs sont également le signe d'une maladie agressive et/ ou réfractaire pour laquelle le bénéfice-risque peut être en faveur de la poursuite du traitement. De la même manière, l'arrêt des traitements dans le cas des lésions anopérinéales doit être mûrement réfléchi et discuté avec le patient du fait du risque élevé de rechute. En effet, malgré une gestion optimale de ces lésions, la récidive des fistules anopérinéales est fréquente et évaluée aux alentours de 30 % (27,28). Une étude rétrospective a en effet identifié l'arrêt du traitement anti-TNF (*odds ratio* 3,49, p= 0,04) comme un des facteurs de risque de récidive de ces fistules (29). Les recommandations américaines préconisent dans cette situation plutôt l'arrêt de l'immunosuppresseur en cas de combothérapie de plus de 6 mois (30). L'existence de lésions du grêle, en dehors d'une atteinte iléale distale exclusive, est également un facteur péjoratif du fait du risque

Tableau 1 : Score d'évaluation de rechute selon Pauwels RWM (41)

Facteur prédictif de rechute	Points
Symptômes : CDAI > 150 ou HBI > 5 ou évaluation du médecin > 0	4
Tabac +	2
Âge à l'arrêt < 40 40-60 61-80 > 80	 3 2 1 0
Âge au diagnostic ≤ 16 ans	2
Pas d'immunosuppresseur	2
Pas de corticoides dans les 6-12 mois avant arrêt	2
Localisation incluant L4 (tractus digestif haut)	1
Seconde ligne d'anti-TNF	1
adalimumab	1
infliximab	0
Ancienneté de la maladie (années) 0-15 15-30 30-40 > 40	 0 1 2 3
CRP en mg/L ≤ 5 > 5	 0 1

de complication pariétale (31) et de la difficulté à cicatriser ces lésions (32).

Dans la RCH, l'absence de cicatrisation histologique est un facteur prédictif indépendant de rechute (33).

Chez les patients sous anti-TNF, le dosage préalable des taux résiduels est fortement recommandé avant tout projet de désescalade ou d'arrêt : la rémission de la maladie est vraisemblablement indépendante du traitement en cas de dosage bas (infliximabémie inférieure à 3 ng/mL, adalimumabémie inférieure à 5 ng/mL) ou effondré et le taux de rechute est par conséquent dans cette situation plus faible après arrêt (34-37). L'étude PANTS a évalué le taux d'échec primaire à un traitement par adalimumab et infliximab chez les patients naïfs d'anti-TNF. Le seul facteur de risque d'échec primaire était un taux résiduel inférieur à 7 ng/mL sous infliximab et 12 ng/mL sous adalimumab à la semaine 14. L'immunisation précoce au traitement était pourvoyeuse d'une baisse des taux résiduels (38). Par conséquent, une des craintes liées à l'arrêt du traitement est l'apparition d'anticorps neutralisant limitant alors le taux de succès à la reprise du traitement.

Plusieurs revues de la littérature ont proposé des algorithmes de désescalade qui ne sont pas toujours adaptés aux différentes situations pratiques (39,40). Un article récent propose toutefois un modèle d'évaluation du risque de rechute facile à utiliser. En fonction de facteurs de risque identifiés, les patients ayant un score inférieur ou égal à 3 ont un risque estimé inférieur à 22 % (≤3 points) (sensibilité à 79 % ; spécificité à 39 %), à l'inverse en cas de score supérieur à 4, le risque est estimé à plus de 42 % dans l'année (sensibilité, 37 % ; spécificité, 78 %) (**tableau 1**). L'intérêt de ce score n'est pas tant pour faciliter l'arrêt mais plutôt pour identifier les patients qui ne devraient pas arrêter leur traitement anti-TNF. Il est important de noter que les patients sous anti-TNF pour des lésions anopérinéales n'étaient pas inclus (41).

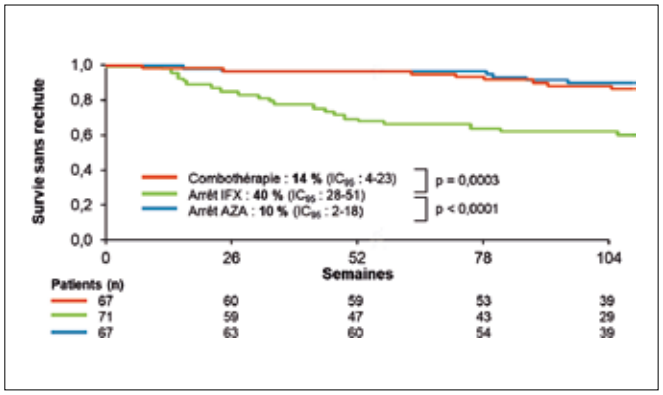
Savoir chez qui et à quel moment envisager une désescalade thérapeutique

Les patients chez qui une désescalade peut être envisagée sereinement sont ceux qui n'ont pas de facteurs de risque de rechute. Au-delà de l'identification de facteurs de risque de rechute, il est nécessaire d'avoir une estimation de taux de rechute et d'en informer le patient. Les pourcentages de rechute disponibles dans la littérature sont toutefois à nuancer car les patients n'avaient pas toujours un contrôle de cicatrisation préalable à l'arrêt et ils n'étaient pas stratifiés en fonction de facteurs de risque de la maladie qui sont désormais mieux identifiés. Par ailleurs, connaître le taux de succès de retraitement en cas de rechute est également important.

Combothérapie avec anti-TNF

Bien que la durée de combothérapie reste débattue et dépende de la particularité de chaque maladie, on peut néanmoins proposer une durée de 1 an (42), en dehors de l'existence de facteurs de sévérité tels que les lésions anopérinéales ou une maladie étendue du grêle, qui sont des situations plus délicates. L'étude STORI a évalué les facteurs de risque de rechute après arrêt de l'infliximab chez des patients avec MC en rémission clinique sous combothérapie par infliximab et immunosuppresseur. Les facteurs de risque de rechute clinique identifiés en analyse multivariée dans l'année étaient : une CRP > 5 mg/dL, une calprotectine fécale > 300 µg/g de selles, un taux d'hémoglobine inférieur à 14,5 g/dL, un taux de leucocytes supérieur à 6 000/mm3. Quarante-trois pour cent des 115 patients inclus ont rechuté dans l'année. Il est toutefois important de préciser que les patients n'étaient pas tous en rémission profonde à l'inclusion (43).

Figure 1 : Étude SPARE. Taux de rechute à 2 ans (44)

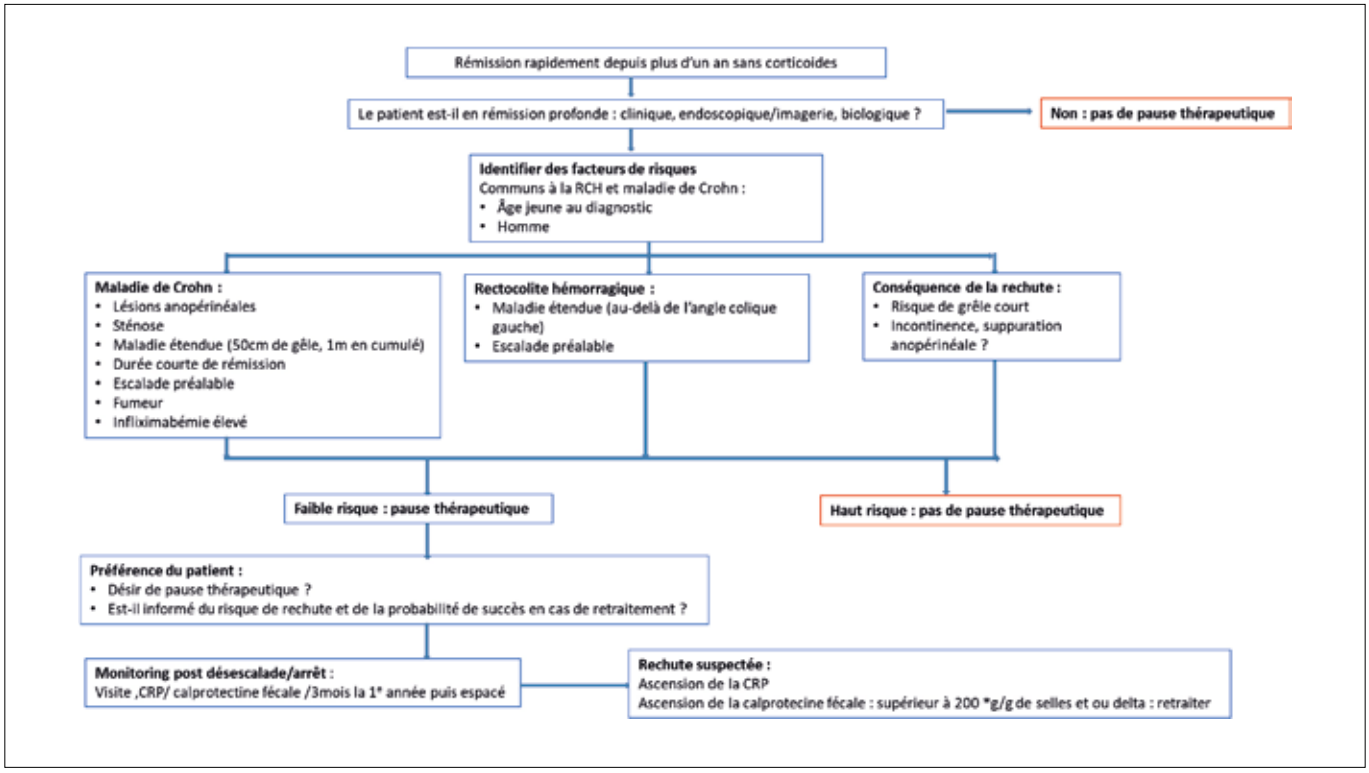


Une méta-analyse récente a évalué le risque de rechute à un an après l'arrêt des anti-TNF dans la MC luminale. Mille trois cent quatorze patients dans 14 études (8 études rétrospectives et 6 études prospectives dont l'étude STORI) avec traitement anti-TNF depuis au moins 6 mois avant l'arrêt et l'existence d'au moins 30 patients en rémission à l'arrêt dans chaque étude ont été inclus. L'anti-TNF était l'infliximab dans 70 % des cas et l'adalimumab dans 30 % des cas, avec une durée moyenne de traitement de 23 mois (14-40 mois). Soixante-onze pour cent avaient un immunosuppresseur associé au moment de l'arrêt de l'anti-TNF. Le risque de rechute était de 38 % à 1 an et de 52 % à 2 ans (41).

Plus récemment, l'étude SPARE, étude multicentrique prospective internationale, a randomisé 211 patients avec MC sous combothérapie par infliximab et immunosuppresseur depuis au moins 8 mois dans trois bras de traitements : poursuite de la combothérapie, arrêt de l'immunosuppresseur, arrêt de l'infliximab. Les patients inclus étaient tous en rémission sans corticoïdes depuis au moins 6 mois. Les 2 co-objectifs principaux étaient le taux de rechute et la durée moyenne en rémission durant 2 ans. Soixante-sept patients sont restés sous combothérapie, 71 ont arrêté l'infliximab et 69 ont arrêté l'immunosuppresseur. Le taux de rechute sur 2 ans était respectivement de 14 % dans le bras poursuite de combothérapie (95 % CI :4-23 %), 36 % chez les patients ayant arrêté l'infliximab (95 % IC : 24-47 %) et 10 % chez les patients ayant arrêté l'immunosuppresseur (95 % IC : 2-18 %) (**figure 1**). Le temps moyen passé en rémission sur 2 ans était de 698 jours sous combothérapie (95 % IC : 668-727), de 684 jours après arrêt de l'infliximab (95 % CI : 651-717) et de 706 jours en cas d'arrêt de l'immunosuppresseur (95 % IC : 682-730) (44). Il est important de souligner que les patients étaient en rémission endoscopique lors de leur inclusion dans l'étude. Cette étude, bien qu'elle ait démontré un taux de rechute plus important en cas d'arrêt de l'infliximab, a surtout mis en évidence une durée en rémission quasi identique dans les trois bras de traitement grâce au contrôle serré des patients sans perte de chance à la désescalade. (**figure 2**)

Dans le cas d'une combothérapie, l'arrêt de l'immunosuppresseur est par conséquent préférable dans la MC. Une diminution préalable peut-être une alternative : chez des patients MICI sous combothérapie infliximab et azathioprine (2-2,5 mg/kg/jour) depuis au moins un an et en rémission depuis au moins six mois, les taux résiduels d'infliximab restaient stables chez les patients ayant diminué l'azathioprine (1-1,25 mg/kg/jour) et ceux qui le poursuivaient à la même dose alors que le taux diminuait chez les patients l'ayant arrêté. La diminution était en revanche associée à une meilleure tolérance de l'azathioprine. Un taux de 6TGN inférieur à 105 pmoles/8.108 GR étaient associé à une évolution défavorable des taux résiduels (42).

Figure 2 : Algorithme de désescalade selon Chapman T, *et al* (40)



Monothérapie anti-TNF optimisée

Nous disposons de peu de données chez les patients ayant un traitement anti-TNF optimisé. Une étude rétrospective a évalué le taux de rechute après retour à des schémas thérapeutiques standards chez 25 patients (20 MC, 5 RCH) sous traitement anti TNF (adalimumab ou infliximab) optimisé et en rémission profonde depuis au moins 1 an. Trente-six pour cent des patients (9 patients) ont rechuté en moyenne 6 mois après la désescalade, avec un succès à la réoptimisation dans 67 % des cas (6 patients sur les 9). Il n'y avait pas de différence dans les dosages des taux résiduels avant désescalade, à 6 mois et 12 mois post désescalade (45).

Monothérapie anti TNF

Une étude espagnole a évalué de manière rétrospective l'intérêt d'espacement des perfusions d'infliximab à 10-12 semaines (60 patients) et d'adalimumab (25 patients) à 3 semaines, en moyenne 25 mois après le début du traitement dans une population de MICI (85 patients). Cinquante patients (59 %) sont restés en rémission clinique sur un suivi moyen de 34 mois (IQR 21-47 mois) sans différence en fonction du type de maladie ou du type d'anti-TNF (46). Néanmoins, l'espacement était décidé par le médecin sans évaluation endoscopique préalable, il n'y avait pas de dosage des taux résiduels pour accompagner cet espacement. Il faut par conséquent attendre l'étude française prospective SPACIFIX afin d'avoir plus de données (47,48).

L'étude LADI (UEGW 2022) est une étude prospective randomisée ayant inclus des patients avec maladie de Crohn en rémission profonde depuis au moins 9 mois. 169 patients ont été inlcus, et randomisés en 2 bras, l'un avec poursuite du traitement par adalimumab 40 mg/15 j en sous cutané et le second avec espacement initialement à 40 mg toutes les 3 semaines puis 40 mg toutes les 4 semaines avec un suivi sur 48 semaines. Dix sept % des patients avaient un immunosupresseur concomitant dans le bras interventionnel et 22 % dans le bras contrôle. Il n'y avait pas de de différence en termes de rémission clinique à la semaine 48, néanmoins les taux d'adalimumab, bien que supérieurs à 3 ng/mL étaient en décroissance progressive dans le bras interventionnel associé à une élévation non significative de la calprotectine fécale, et il n'est par conséquent pas possible de confirmer que le groupe des patients désescaladés restent en rémission profonde au-delà de 48 semaines (49).

Savoir chez qui et à quel moment envisager un arrêt thérapeutique

Les patients chez qui un arrêt peut être envisagé doivent avoir bien intégré que cela ne signifie pas une guérison de la maladie et un arrêt de suivi. Ils doivent par ailleurs être prêts à un suivi intensif l'année suivant l'arrêt. Cet arrêt doit être présenté comme une pause thérapeutique et peut s'envisager dans le cas de maladie non sévère et facile à traiter en cas de rechute. L'offre thérapeutique exponentielle actuelle va toutefois favoriser cet arrêt.

Monothérapie d'immunosuppresseur

Les patients sous immunosuppresseurs seuls sont probablement des maladies moins sévères car en première ligne de traitement et sont à considérer à part. Quatre études randomisées contrôlées ont cependant confirmé le risque élevé (30 % à 2 ans et 50-75 % à 5 ans dans la RCH et dans la maladie de Crohn) de rechute après l'arrêt d'un immunosuppresseur chez des patients atteints de MC en rémission (50-53) et une étude randomisée contrôlée dans la RCH en rémission (54). Il est néanmoins important de souligner que les critères d'inclusion des patients n'étaient pas aussi stricts que maintenant et qu'il est très probable que les patients n'étaient pas en rémission profonde avant l'arrêt.

Monothérapie d'anti TNF

Le risque de rechute après arrêt d'un anti-TNF est évalué à 30-40 % à 1 an et plus de 50 % au-delà de 2 ans dans une méta-analyse faite en 2016 ayant inclus 27 études (21 avec infliximab, 6 infliximab/adalimumab) avec patients atteints à la fois de MC et de RCH (17). L'essai STOP IT, essai randomisé contrôlé en double aveugle, a comparé la poursuite de l'infliximab à un placebo dans une population de maladies de Crohn en rémission profonde. L'objectif principal était le maintien en rémission à 48 semaines. Nous n'avons pas encore les résultats (55).

L'essai randomisé contrôlé ouvert multicentrique HAYABUSA a évalué l'arrêt de l'infliximab dans la RCH. Les patients inclus étaient en rémission sans corticoïdes depuis au moins 6 mois, avec un score endoscopique MAYO ≤ 1 et sous infliximab 5 mg/kg toutes les 8 semaines. Quatre-vingt-douze patients ont été randomisés en 2 bras de traitement, soit poursuite de l'infliximab soit arrêt, avec comme objectif principal le maintien en rémission. La différence entre les deux groupes était de 26,1 % avant ajustement (95 % IC 7,7-44,5 ; p= 0,0076). Huit des 12 patients du groupe arrêt de l'infliximab retraités par infliximab après rechute étaient en rémission dans les 8 semaines de reprise du traitement sans réaction d'hypersensibilité aux perfusions (56). Enfin, l'essai In-TARGET du GETAID, qui évalue les effets de la désescalade ou d'arrêt du GOLIMUMAB dans la RCH en rémission profonde, nous apportera d'autres éléments de réponse dans la RCH (57).

Monothérapie d'autres biothérapies et petites molécules

Nous disposons de peu de données concernant les rechutes après arrêt des nouvelles biothérapies ou petites molécules. D'autre part, ces traitements sont souvent prescrits en monothérapie du fait de l'absence de bénéfice formel à une combothérapie, à l'inverse des anti-TNF et surtout de l'infliximab notamment en prévention de l'immunisation au traitement. Pour autant, il est important de rester prudent dans l'arrêt de nouvelles biothérapies et petites molécules. En effet, il s'agit pour les patients français d'une 2e, voire 3e ligne de traitement du fait de problématique réglementaire en lien avec les remboursements, à l'exception du vedolizumab dans la RCH. Il est par conséquent probable qu'il s'agisse de patients un peu plus sévères, d'autre part, les données disponibles ne sont pas toujours extrapolables en cas de 1re ligne de traitement. Dans la phase de maintenance de l'étude GEMINI 2 dans la maladie de Crohn, le taux de rémission passait de 9 à 48 % à la semaine 28 en cas de retraitement par VEDOLIZUMAB chez les patients sous placebo et les patients non répondeurs à la semaine 6 (58). L'étude rétrospective VEDO-STOP du GETAID, a inclus 95 patients (dont 58 atteints de maladie de crohn) en rémission clinique

sans corticoïde depuis au moins 4 mois et sous vedolizumab depuis au moins 6 mois avant arrêt. Quatre-vingt-quinze patients ont été inclus, 61 (64 %) ont rechuté sur un suivi moyen de 11,2 mois. La probabilité d'absence de rechute ou « relapse-free survival », était estimée à 83 %, 59 %, 36 % à respectivement 6 mois, 12 mois et 18 mois. En analyse multivariée, un taux de CRP inférieur à 5 mg/dL et l'arrêt demandé par le patient étaient significativement associé à un taux de rechute plus faible (HR= 0,41, 95 % IC [0,21-0,80], p= 0,009). Le retraitement par vedolizumab était effectué chez 24 patients avec une rémission sans corticoïdes de 71 % et 62,5 % à la semaine 12 et après un suivi médian de 11 mois [5,4-13,3] (59). Pour l'ustekinumab, nous disposons d'une étude d'entretien dans la maladie de Crohn (IM-UNITI) et une étude d'extension dans la RCH (UNIFI-LTE). Les patients répondeurs après traitement d'induction par ustekinumab, qui maintenaient une réponse ou rémission sous placebo dans la phase d'entretien et présentaient ensuite une poussée, étaient traités à nouveau par ustekinumab 90 mg SC toutes les 8 semaines sans dose d'induction préalable. Les effectifs étaient toutefois limités (51 maladies de Crohn, 42 RCH) et tous les patients n'étaient pas en rémission ni cicatrisés à l'issue de la phase d'induction des 2 études. 39,2 % des patients atteints de maladie de Crohn et 40,5 % des patients atteints de RCH étaient en rémission clinique à la semaine 16 post reprise de l'ustekinumab. Il a été constaté que le taux d'anticorps anti ustekinumab était plus élevé chez les patients retraités *versus* ceux qui étaient sous ustekinumab en continu (60,61). Pour le tofacitinib, nous disposons des données de l'étude OCTAVE Sustain, ayant inclus les patients en réponse clinique à la semaine 8, sans forcément être cicatrisés : seul 50 % avaient une amélioration endoscopique à l'inclusion. Les patients inclus rechutaient entre 123 et 169 jours après l'arrêt du tofacitinib. À la reprise, les taux de réponse clinique, rémission clinique et réponse endoscopique étaient respectivement de 74 %, 39 % et 55 % à 2 mois, et 48 %, 37 % et 43 % à 36 mois (62).

Connaître les modalités de surveillance après désescalade ou arrêt thérapeutique

Le suivi clinico-biologique proposé en cas de désescalade n'est pas encore consensuel. Néanmoins, nous pouvons envisager un suivi proche de celui proposé dans les essais cliniques d'introduction de traitement avec un contrôle serré comme CALM et STARDUST (3,63) ou l'essai de désescalade bientôt publié SPARE (44), en faisant un suivi rapproché régulier plutôt trimestriel (contrairement aux essais cités qui le faisaient tous les 2 mois) au moins durant les 12 premiers mois. Il est par conséquent important d'établir un calendrier de surveillance, notamment la première année, en expliquant son importance auprès du patient du fait du risque de rechute peu symptomatique ou silencieuse (13). L'utilisation de biomarqueurs tels que la CRP et surtout la calprotectine fécale est essentielle dans cette surveillance. Un taux de CRP supérieur à 5 mg/L était en effet associé à un hazard ratio de risque de rechute de 4, 2 (95 % IC 1,9-9,2, p < 0,01) dans une étude ancillaire de l'étude STORI (64). Néanmoins, c'est essentiellement la calprotectine fécale qui sera déterminante dans le suivi à la fois de la maladie de Crohn et de la RCH. Une étude multicentrique prospective a démontré que le seuil de 200 µg/g de selles était prédictif de rechute clinique dans les 6 mois (HR 31,98 [3,5-289,4] ; p < 0,001) (65). Dans l'étude SPARE, les patients avaient des visites de suivi tous les 2 mois avec score d'activité et calprotectine fécale lors de visite supplémentaire pour suspicion de rechute clinique. Les patients étaient considérés en rechute en cas de CDAI≥ 250 ou CDAI compris entre 150 et 250 avec augmentation d'au moins 70 points entre 2 visites. Il fallait obligatoirement avoir un élément objectif de la rechute avec CRP > 5 mg/L ou calprotectine fécale > 250 µg/g de selles. Ils étaient alors optimisés. En analyse multivariée, le délai avant rechute, une CRP élevée, une calprotectine fécale supérieure à 300 µg/g de selles et un score endoscopique (CDEIS) élevé étaient associés à l'arrêt de l'infliximab. Il est probablement plus important de tenir compte de la variation de valeur de la calprotectine fécale entre 2 visites que d'une valeur absolue pour confirmer une reprise évolutive de la maladie et reprendre un traitement selon des modalités définies préalablement à l'arrêt en accord avec le patient (66).

Pour résumer, une proposition d'algorithme de désescalade adaptée d'un article proposé par une équipe américaine permet d'illustrer les différentes étapes de la désescalade thérapeutique (figure 2 Chapman 2020).

Les biomarqueurs prédictifs de rechute sont actuellement en cours de développement (PREDICTS, PREDICCT) afin de nous aider à mieux adapter le traitement au profil évolutif de la maladie (67,68). Par ailleurs, l'offre thérapeutique exponentielle va nous inciter à faire plus facilement des pauses thérapeutiques.

L'évolution de nos stratégies thérapeutiques va possiblement avoir un impact sur la facilité de faire des désescalades ou arrêts de traitement. En effet, le fait de traiter précocement les patients dans l'histoire de la maladie augmente le taux de succès des traitements par biothérapies (69) et pourrait également avoir un impact sur le cours évolutif de la maladie et modifier le taux de rechute après arrêt de traitement : L'étude CURE du GETAID s'est intéressée au maintien en rémission profonde après un an de traitement par anti TNF de type adalimumab chez des patients atteints de maladie de Crohn précoce datant de moins de 2 ans : 45 % (20 patients sur les 56 ayant été en rémission profonde à 1 an d'adalimumab) des patients restaient en rémission profonde à 2 ans d'inclusion, c'est-à-dire après un an d'arrêt de l'adalimumab (70).

Dans la MC ano-périnéale, l'étude PISA II a comparé un traitement combiné chirurgical avec fermeture de l'orifice primaire des fistules ano-périnéales et traitement anti-TNF court à la poursuite d'un traitement anti-TNF et a mis en évidence de meilleurs taux de cicatrisation de IRM à 18 mois avec le traitement combiné. Par conséquent, bien que le nombre de patients inclus soit faible (38 patients), il est probable que cette attitude évolue avec le changement des pratiques et autorise plus facilement à arrêter les traitements à l'avenir dans le cas de lésions ano-périnéales fistulisantes (71).

Enfin, dans le cas d'un arrêt de traitement pour une RCH, la poursuite ou la réintroduction d'un 5 ASA est conseillé du fait du bénéfice risque (72).

En conclusion, la désescalade thérapeutique est un enjeu de prise en charge majeur qui n'est actuellement pas consen-

suelle et pour lequel les algorithmes ne permettent pas de couvrir tous les cas de figures. Néanmoins, il peut être plus simple d'aborder le problème en inversant la question et en éliminant les contre-indications à la désescalade : une maladie difficilement stabilisée, l'absence de rémission profonde de plus d'un an, la non-adhérence au protocole de suivi serré avec éventuelle reprise de traitement, dans la maladie de Crohn l'existence de lésions ano-périnéales fistulisantes et de maladie étendue du grêle ou multi opérée. Il est également indispensable de se poser la question de la sévérité d'une éventuelle poussée ultérieure et des complications potentielles en cas de rechute. Dans les autres cas de figures, cela pourra se discuter au cas par cas en accord avec le patient, avec un suivi serré principalement la 1re année avec calprotectine fécale tous les 3 mois au moins les 6 premiers mois.

Des études de « recycling » des biothérapies et notamment des anti-TNF alpha nous conforterons également dans la sécurité de la désescalade et la possibilité de retraiter les patients en toute sécurité et avec de meilleures garanties de succès à la reprise. Par conséquent, nous sélectionnerons probablement mieux les patients à désescalader.

Références bibliographiques

1. Peyrin-Biroulet L, *et al*. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. Am J Gastroenterol 110, 1324-1338 (2015).
2. Turner D, *et al*. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology 160, 1570-1583 (2021).
3. Colombel JF, *et al.* Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. The Lancet 390, 2779-2789 (2017).
4. Khanna R, *et al*. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. The Lancet 386, 1825-1834 (2015).
5. Ungaro RC, *et al*. Systematic review and meta-analysis: efficacy and safety of early biologic treatment in adult and paediatric patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 51, 831-842 (2020).
6. Le Berre C, Ricciuto A, Peyrin-Biroulet L, Turner D. Evolving Short- and Long-Term Goals of Management of Inflammatory Bowel Diseases: Getting It Right, Making It Last. Gastroenterology 162, 1424-1438 (2022).
7. van der Valk ME, *et al*. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNFα therapy: results from the COIN study. Gut 63, 72-79 (2014).
8. Beaugerie L, Kirchgesner J. Balancing Benefit vs Risk of Immunosuppressive Therapy for Individual Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Clinical Gastroenterology and Hepatology 17, 370-379 (2019).
9. Lemaitre M, *et al*. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. JAMA 318, 1679-1686 (2017).
10. Boeri M, *et al.* Patient and physician preferences for ulcerative colitis treatments in the United States. Clin Exp Gastroenterol 12, 263-278 (2019).
11. Torres J, *et al*. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis 14, 4-22 (2020).
12. Raine T, *et al.* ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. J Crohns Colitis 16, 2-17 (2022).
13. Doherty G, *et al*. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal ['Exit Strategies'] in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis 12, 17-31 (2018).
14. 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 12, 635-643 (2018).
15. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 14, 1245-1255.e8 (2016).
16. Yzet C, *et al*. Complete Endoscopic Healing Associated With Better Outcomes Than Partial Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol 18, 2256-2261 (2020).
17. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol 111, 632-647 (2016).
18. Schoepfer AM, *et al*. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. Am J Gastroenterol 105, 162-169 (2010).
19. Boschetti G, *et al.* Levels of Fecal Calprotectin Are Associated With the Severity of Postoperative Endoscopic Recurrence in Asymptomatic Patients With Crohn's Disease. Am J Gastroenterol 110, 865-872 (2015).
20. Siegel C. ECCO 2018 DOP032
21. Siegel CA. Shared decision making in inflammatory bowel disease: helping patients understand the tradeoffs between treatment options. Gut 61, 459-465 (2012).
22. Siegel CA, *et al.* Gastroenterologists' Views of Shared Decision Making for Patients with Inflammatory Bowel Disease. Dig Dis Sci 60, 2636-2645 (2015).
23. Siegel CA, *et al.* Perspectives From Patients and Gastroenterologists on De-escalating Therapy for Crohn's Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology 19, 403-405 (2021).
24. Cosnes J. Smoking and Diet: Impact on Disease Course? Dig Dis 34, 72-77 (2016).
25. Torres J, *et al.* Systematic Review of Effects of Withdrawal of Immunomodulators or Biologic Agents From Patients With Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology 149, 1716-1730 (2015).
26. Casanova MJ, *et al*. Evolution After Anti-TNF Discontinuation in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Long-Term Follow-Up Study. Am J Gastroenterol 112, 120-131 (2017).
27. Molnár T, *et al*. Is the efficacy of successful infliximab induction therapy maintained for one year lasting without retreatment in different behavior types of Crohn's disease? J Crohns Colitis 2, 322-326 (2008).
28. Domènech E, *et al*. Clinical evolution of luminal and perianal Crohn's disease after inducing remission with infliximab: how long should patients be treated? Aliment Pharmacol Ther 22, 1107-1113 (2005).
29. Malian A, *et al.* Pedictors of Perianal Fistula Relapse in Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis 26, 926-931 (2020).
30. Singh S, Proctor D, Scott FI, Falck-Ytter Y, Feuerstein JD. AGA Technical Review on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. Gastroenterology 160, 2512-2556.e9 (2021).
31. 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 139, 1147-1155 (2010).

32. Rivière P, *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 116, 134-141 (2021).

33. Zenlea T, *et al*. Histology Grade Is Independently Associated With Relapse Risk in Patients With Ulcerative Colitis in Clinical Remission: A Prospective Study. Am J Gastroenterol 111, 685-690 (2016).

34. Mitrev N, *et al.* Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. Aliment Pharmacol Ther 46, 1037-1053 (2017).

35. Ben-Horin S, *et al.* Efficacy of Biologic Drugs in Short-Duration Versus Long-Duration Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and an Individual-Patient Data Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Gastroenterology 162, 482-494 (2022).

36. Papamichael K, *et al*. Long-term outcome of patients with Crohn's disease who discontinued infliximab therapy upon clinical remission. Clin Gastroenterol Hepatol 13, 1103-1110 (2015).

37. Lucidarme C, *et al*. Predictors of relapse following infliximab de-escalation in patients with inflammatory bowel disease: the value of a strategy based on therapeutic drug monitoring. Aliment Pharmacol Ther 49, 147-154 (2019).

38. Kennedy NA, *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 4, 341-353 (2019).

39. Hirten RP, Lakatos PL, Halfvarson J, Colombel JF. A User's Guide to De-escalating Immunomodulator and Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease. Clin Gastroenterol Hepatol 18, 1336-1345 (2020).

40. Chapman TP, Gomes CF, Louis E, Colombel JF, Satsangi J. De-escalation of immunomodulator and biological therapy in inflammatory bowel disease. Lancet Gastroenterol Hepatol 5, 63-79 (2020).

41. Pauwels RWM, *et al*. Prediction of Relapse After Anti-Tumor Necrosis Factor Cessation in Crohn's Disease: Individual Participant Data Meta-analysis **of** 1317 Patients From 14 Studies. Clin Gastroenterol Hepatol 20, 1671-1686.e16 (2022).

42. Roblin X, *et al*. Azathioprine dose reduction in inflammatory bowel disease patients on combination therapy: an open-label, prospective and randomised clinical trial. Aliment Pharmacol Ther 46, 142-149 (2017).

43. Louis E, *et al*. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. Gastroenterology 142, 63-70.e5; quiz e31 (2012).

44. Louis, E. *et al*. Withdrawal of infliximab or concomitant immunosuppressant therapy in patients with Crohn's disease on combination therapy (SPARE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 8, 215–227 (2023).

45. Little RD, Chu IE, Ward MG, Sparrow MP. De-escalation from Dose-Intensified Anti-TNF Therapy Is Successful in the Majority of IBD Patients at 12 Months. Dig Dis Sci 67, 259-262 (2022).

46. Torres P, *et al*. Spacing the Administration Interval of Anti-TNF Agents: A Valid Strategy for Patients with Inflammatory Bowel Disease? Dig Dis Sci 65, 2036–2043 (2020).

47. clinicaltrials.gov NCT03841942

48. Rivière P, Laharie D. Concise Commentary: Spaced Out-Reducing the Relapse Risk in IBD Patients by Lengthening Dosing Intervals of Anti-TNFs. Dig Dis Sci 65, 2044-2045 (2020).

49. Van Linschoten, R. C. A. *et al*. Increased versus conventional adalimumab dose interval for patients with Crohn's disease in stable remission (LADI): a pragmatic, open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. The Lancet Gastroenterology & Hepatology S2468125322004344 (2023) doi:10.1016/S2468-1253(22)00434-4.

50. Wenzl HH, *et al*. Withdrawal of long-term maintenance treatment with azathioprine tends to increase relapse risk in patients with Crohn's disease. Dig Dis Sci 60, 1414-1423 (2015).

51. Lémann M, *et al*. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. Gastroenterology 128, 1812-1818 (2005).

52. Vilien M, *et al*. Randomized controlled azathioprine withdrawal after more than two years treatment in Crohn's disease: increased relapse rate the following year. Aliment Pharmacol Ther 19, 1147-1152 (2004).

53. O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. Lancet 2, 955-957 (1978).

54. Hawthorne AB, *et al*. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. BMJ 305, 20-22 (1992).

55. Buhl SS, *et al.* Discontinuation of infliximab therapy in patients with Crohn's disease in sustained complete remission (the STOP IT study): protocol for a double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. BMJ Open 4, e005887 (2014).

56. Kobayashi T, *et al*. Discontinuation of infliximab in patients with ulcerative colitis in remission (HAYABUSA): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 6, 429-437 (2021).

57. clinicaltrials.gov NCT02425865

58. Vermeire S, *et al.* Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease. J Crohns Colitis 11, 412-424 (2017).

59. Martin A, *et al*. Maintenance of Remission Among Patients With Inflammatory Bowel Disease After Vedolizumab Discontinuation: A Multicentre Cohort Study. J Crohns Colitis 14, 896-903 (2020).

60. Abreu MT, *et al*. Efficacy and Safety of Maintenance Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 3 Years: UNIFI Long-term Extension. J Crohns Colitis 16, 1222-1234 (2022).

61. Sandborn WJ, *et al*. Five-Year Efficacy and Safety of Ustekinumab Treatment in Crohn's Disease: The IM-UNITI Trial. Clin Gastroenterol Hepatol 20, 578-590.e4 (2022).

62. Panés J, *et al*. Efficacy and Safety of Tofacitinib Re-treatment for Ulcerative Colitis After Treatment Interruption: Results from the OCTAVE Clinical Trials. J Crohns Colitis 15, 1852-1863 (2021).

63. Danese S, *et al.* Treat to target versus standard of care for patients with Crohn's disease treated with ustekinumab (STARDUST): an open-label, multicentre, randomised phase 3b trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 7, 294-306 (2022).

64. Meuwis MA, *et al*. Serum calprotectin as a biomarker for Crohn's disease. J Crohns Colitis 7, e678-683 (2013).

65. Buisson A, *et al.* Faecal Calprotectin Is a Very Reliable Tool to Predict and Monitor the Risk of Relapse After Therapeutic De-escalation in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. J Crohns Colitis 13, 1012-1024 (2019).

66. Molander P, *et al*. Does fecal calprotectin predict short-term relapse after stopping TNFα-blocking agents in inflammatory bowel disease patients in deep remission? J Crohns Colitis 9,33-40 (2015).

67. Pierre N, *et al.* Distinct blood protein profiles associated with the risk of short-term and mid/long-term clinical relapse in patients with Crohn's disease stopping infliximab: when the remission state hides different types of residual disease activity. Gut gutjnl-2022-327321 (2022)

68. clinicaltrials.gov NCT03282903

69. Ben-Horin S, *et al*. Undetectable anti-TNF drug levels in patients with long-term remission predict successful drug withdrawal. Aliment Pharmacol Ther 42, 356-364 (2015).

70. Cure under submission clinicaltrials.gov NCT03306446

71. Meima-van Praag EM, *et al.* Short-term anti-TNF therapy with surgical closure *versus* anti-TNF therapy in the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease (PISA-II): a patient preference randomised trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 7, 617-626 (2022).

72. Mahmoud R, *et al*., abstr. DOP70, ECCO 2022.

ABRÉVIATIONS

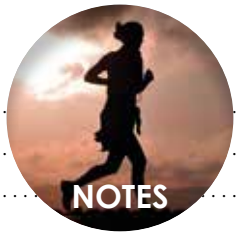
RCH : rectocolite hémorragique ; MC : Maladie de Crohn

MICI : maladies inflammatoires chroniques intestinales

5

Les cinq points forts

- La rémission profonde (clinique et endoscopique) est impérative depuis au moins un an avant d'envisager une désescalade ou un arrêt de traitement.
- La décision médicale doit être partagée avec le patient pour le choix du moment et des modalités de la désescalade.
- Il faut informer le patient du risque de rechute et de la nécessité d'une surveillance.
- La surveillance rapprochée initiale est indispensable avec notamment dosages de la calprotectine fécale tous les 3 à 6 mois.
- En cas de maladie de Crohn anopérinéale ou avec atteinte étendue du grêle, le traitement ne doit pas être arrêté.


NOTES

Lésions ano-périnéales (LAP) de la maladie de Crohn

Alexandre MERLINI-L'HÉRITIER

Cabinet de proctologie, CHP Saint Grégoire, 6 bd de la Boutière 35670 Saint Grégoire - France

amerlinilheritier@vivalto-sante.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les différents types de LAP et leurs critères de gravité
- Connaître les examens morphologiques permettant de les caractériser
- Connaître les principales stratégies thérapeutiques médico-chirurgicales et leurs indications
- Connaître la place des traitements obturateurs et des cellules souches
- Savoir quand et comment évaluer la réponse au traitement

LIEN D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec sa communication

MOTS-CLÉS

Maladie de Crohn, fistules anales, anti-TNF alpha, cellules souches

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

Définitions

Les LAP de la maladie de Crohn se définissent comme l'ensemble des lésions liées à la MC qui touchent le canal anal, le périnée, le bas rectum et la cloison recto-vaginale. Les lésions primaires correspondent à l'atteinte élémentaire de la maladie de Crohn, sous forme d'ulcération de la muqueuse du bas rectum ou du canal anal.

Ces lésions peuvent se compliquer de processus suppuratifs (fistules et abcès), de marisques et de sténoses. Les lésions non primaires sont dites « secondaires ».

Bien que les fistules compliquent souvent un ulcère creusant, il n'existe pas de lien chronologique prouvé entre lésion primaire et secondaire. En effet une lésion suppurative peut être inaugurale de la maladie et les ulcérations ne compliquent les fistules que dans 50 % des cas (1). Il est en revanche rare de découvrir la maladie au stade de sténose anale car elles apparaissent souvent après une phase d'activité inflammatoire prolongée.

Épidémiologie et conséquences des lésions ano-périnéales

On considère qu'un patient sur quatre porteur d'une maladie de Crohn développera une atteinte ano-périnéale au décours du suivi évolutif de sa maladie (2). Cependant, l'atteinte peut être inaugurale, voire précéder le diagnostic de plusieurs années (3). La maladie fistuleuse est considérée complexe dans 50 à 80 % des cas (4-6), rendant celle-ci plus difficile à traiter avec un risque de récidive dans 40 % des cas à 10 ans.

Douleurs et suintements sont les plaintes les plus fréquentes. La mise en place d'un séton est un facteur péjoratif des scores de qualité de vie (7).

Les études montrent une fréquence élevée de troubles de continence. Elle est significativement plus élevée chez les malades porteurs de maladie inflammatoire intestinale avec LAP (deux patients sur trois) que chez les malades sans LAP (un patient sur deux) selon une enquête menée sur plus de 1 000 patients (8). Selon ce même travail, 15 % des patients dans le groupe LAP sont porteurs de stomie.

Figure 1 : Quantification des plaintes secondaires aux LAP, enquête portant sur 69 patients (7)

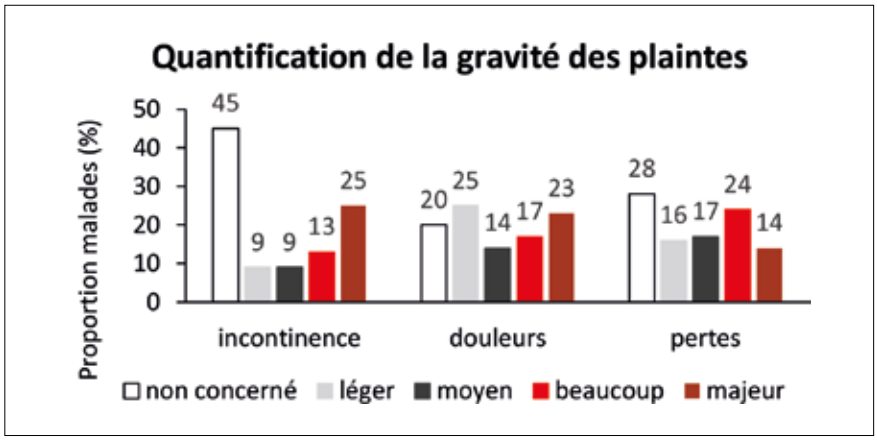


Tableau 1 : Classification UFS selon Hughes (11) simplifiée

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

Ainsi, les LAP constituent un réel fardeau pour les patients d'autant plus qu'elles affectent la qualité de vie des malades dans toutes ses dimensions, y compris sexuelle, et réduisent le nombre de grossesses chez les patientes (9). Les trois quarts des malades porteur d'une maladie fistuleuse anopérinéale ont des manifestations dépressives et 13 % des idées suicidaires (10). (**figure 1**)

Classifications des LAP

La définition des LAP a donné lieu à la classification de Cardiff (dite UFS) qui permet de classer simplement les lésions selon leur type (Ulcération, Fistule, Sténose) et leur sévérité. Cette classification dans sa version simplifiée offre le principal avantage d'être très facile d'utilisation en routine. (**tableau 1**)

Plusieurs classifications peuvent alors être utilisées. La classification de Parks (12) localise le trajet fistuleux principal par rapport à l'appareil sphinctérien. Cette classification est anatomique mais finalement relativement schématique et ne correspond pas toujours à la réalité clinique. Elle ne prend pas en compte les trajets secondaires ni les fistules en fer à cheval. La classification de Arnous (13) s'attache quant à elle à évaluer la hauteur du trajet fistuleux par rapport à l'appareil sphinctérien.

En pratique, on peut généralement retenir deux situations principales avec un impact thérapeutique et pronostic très différents et qui consistent à différencier les fistules selon leur caractère simple ou complexe.

Une fistule simple est caractérisée par un trajet unique, superficiel, trans-sphinctérien bas ou inter-sphinctérien bas, avec **un seul orifice externe, non abcédée et sans lésion rectale active ou sténose anorectale.** Celles-ci sont généralement accessibles à un geste chirurgical simple (fistulotomie directe).

Toute fistule qui ne rentre pas dans ce cadre-là devient *a fortiori* complexe : fistules à trajets multiples ou ramifiés, fer à cheval, fistule en Y, fistules profondes, hautes (inter-sphinctérienne, trans-sphinctérienne, supra- ou extra-sphinctérienne, recto- ou ano-vaginale). La prise en charge chirurgicale de ces lésions est rendue plus souvent délicate. (**figures 2A et 2B**)

Outils d'évaluation des lésions ano-périnéales

Quantification des symptômes

La quantification des plaintes exprimées par les malades peut être évaluée à l'aide du score PDAI (Perineal Disease Activity Index) (14). Il permet grâce à 5 paramètres cliniques simples de quantifier la maladie sur une échelle de 0 à 20. Ce score

Figure 2 A : Classification des fistules selon Parks (12)

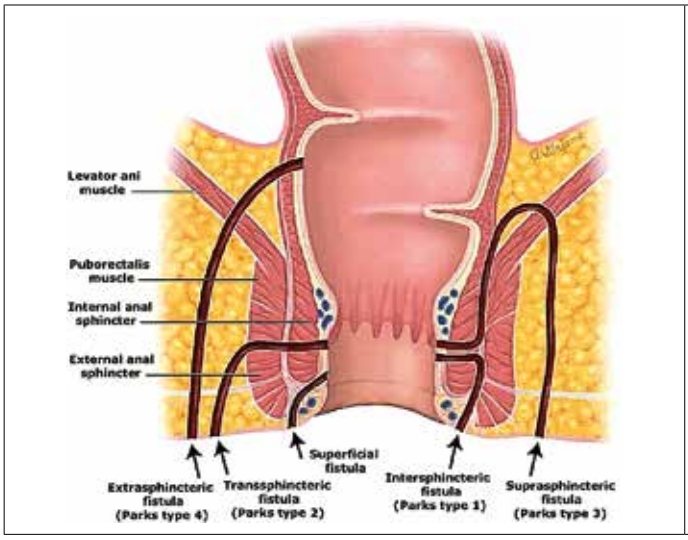
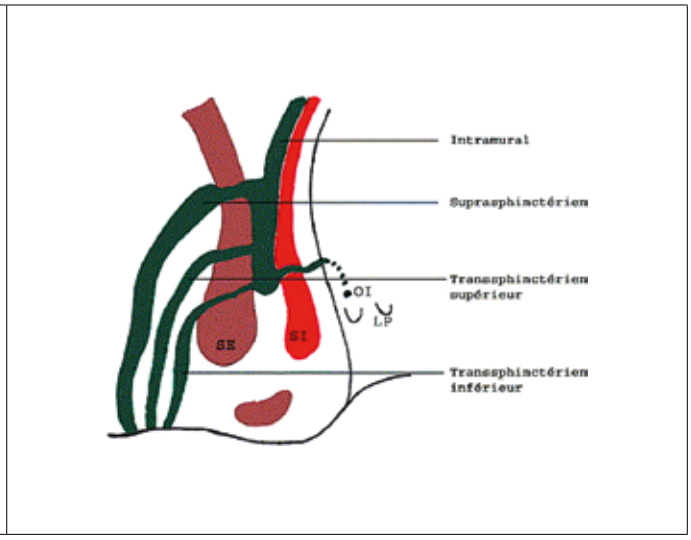


Figure 2 B : Classification des fistules selon Arnous (13)



est simple et rapide à calculer en consultation, et permettra d'évaluer la réponse clinique au traitement. (**tableau 2**)

Tableau 2 : Quantification des plaintes selon le score PDAI (14)

Suintement/écoulement
0 = Aucun
1 = Minime suintement muqueux
2 = Suintement muqueux ou puriforme modéré
3 = Suintement important
4 = Écoulement fécal important
Douleur/limitation des activités
0 = Aucune
1 = Inconfort modéré, pas de limitation des activités
2 = Inconfort moyen, limitation des activités
3 = Inconfort marqué, limitation partielle des activités
4 = Douleur importante, limitation importante
Limitation des activités sexuelles
0 = Aucune
1 = Restriction légère
2 = Limitation modérée
3 = Limitation marquée
4 = Activité sexuelle impossible
Type d'atteinte périnéale
0 = Aucune ou simples marisques
1 = Fissure ou coupure anale
2 = <3 fistules anales
3 = ≥3 fistules anales
4 = Ulcération atteignant le sphincter anal ou fistule avec important décollement cutané
Degré d'induration
0 : Aucune
1 : Induration minime
2 : Induration modérée
3 : Induration importante
4 : Zone fluctuante/abcès

Description des lésions

Par l'examen clinique

La complexité d'un trajet fistuleux peut être appréciée lors de l'examen proctologique. On évalue le nombre d'orifices externes et leur distance par rapport à la marge anale. Un trajet éloigné de l'orifice anal est plus souvent associé à un trajet dont le point de départ est haut situé. La palpation d'un trajet fistuleux sous forme d'un cordon partant de l'orifice externe en direction de l'anus témoigne généralement d'un trajet superficiel alors que l'induration de la sangle du releveur au toucher anorectal est plus en faveur d'un trajet profond.

Bien que l'examen sous anesthésie générale et la dissection chirurgicale du trajet fistuleux soient généralement suffisants à classifier les fistules, l'apport de l'imagerie est à l'heure actuelle devenu une aide incontournable pour aider le praticien dans son évaluation en particulier en préopératoire. Elle offre l'avantage de guider le chirurgien dans son geste chirurgical en particulier pour les trajets profonds.

Par échographie endo-anale

De réalisation rapide, elle peut être faite au décours de la consultation mais sera de réalisation difficile chez un patient douloureux voire impossible en présence d'une sténose. Elle peut être couplée à l'examen clinique sous anesthésie en cas de geste chirurgical.

Sa précision diagnostique pour les LAP de Crohn est évaluée entre 56 et 100 % avec, comparativement à l'IRM, une moins bonne définition des trajets fistuleux secondaires mais une meilleure détection des orifices internes (15,16).

Par Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM)

L'IRM permet de façon non invasive de bien visualiser les trajets fistuleux, leurs diverticules et les petits abcès profonds qui échappent parfois au chirurgien lors de son intervention. Une analyse comparative du classement des ulcérations et des fistules selon qu'il soit réalisé par un examen clinique ou lors d'une exploration IRM a montré que l'examen clinique est moins performant pour le diagnostic des fistules anales. Il sous-estime la complexité des fistules dans 25 % des cas et surestime les fistules simples dans 75 % des cas. Finalement, la concordance n'est présente que dans un peu plus de la moitié des cas. En ce qui concerne les ulcérations, 95 % des ulcérations superficielles et 87 % des ulcérations profondes n'ont pas été visualisées par l'IRM. Aucune sténose anale n'a été diagnostiquée par l'IRM (17). Ainsi, si l'IRM offre une meilleure sensibilité que l'examen clinique dans la description topographique des trajets fistuleux et notamment profonds, elle peut en revanche être mise en défaut pour les ulcérations souvent identifiées à tort comme des trajets superficiels ou inter sphinctériens.

Au final, la combinaison d'une IRM et d'un examen clinique sous anesthésie permet d'obtenir une sensibilité et une spécificité de l'ordre de 100 %. L'IRM est recommandée pour la prise en charge des lésions fistuleuses périnéales de Crohn par le consensus français et européen (18-19). (**figures 3 et 4**)

Figure 3 : Analyse comparative du classement de sévérité des ulcérations et des fistules anales de Crohn selon qu'il soit réalisé par un simple examen clinique ou lors d'une exploration IRM (17)

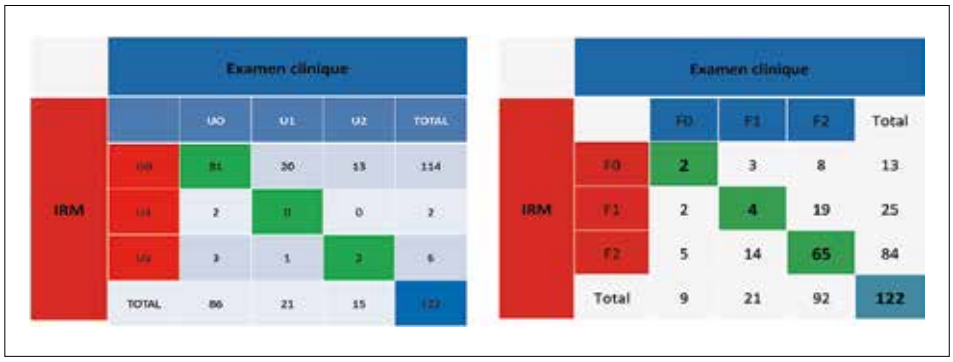
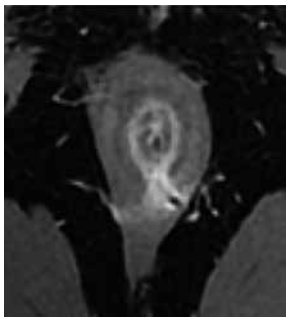
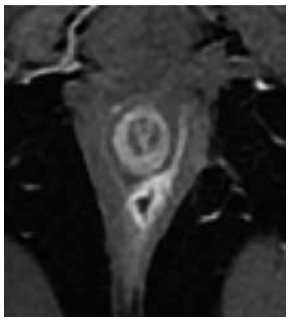
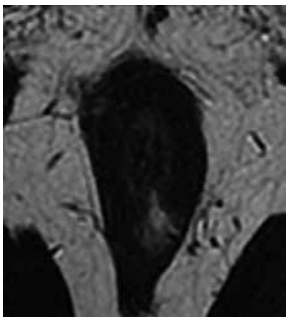
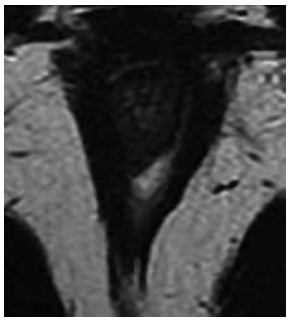
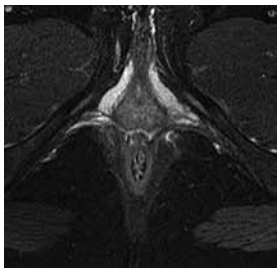


Figure 4 : Mémo pour la lecture de clichés d'IRM pelvienne

Séquence T1		Séquence T2	
Les liquides sont en hyposignal (noir). L'activité inflammatoire est rehaussée après injection de gadolinium. Cette séquence particulièrement anatomique permet de repérer spécifiquement les trajets fistuleux inflammatoires.		Les liquides et la graisse sont en hypersignal (blanc). Cette séquence est très sensible pour repérer les collections.	
 Image A	 Image B	 Image C	 Image D
Image A : Trajet fistuleux rehaussé, trans-sphinctérien postérieur centré par un cordon en hyposignal. **Image B** : Image excavée en hyposignal, avec un rehaussement périphérique.		**Image C :** Le centre du trajet ne prend pas de signal en T2, le cordon central visualisé sur l'image A correspond donc au séton qui draine une fistule inflammatoire et non à du liquide. **Image D :** Le centre en hyperT2, L'image excavée visualisée sur l'image B est donc une collection.	
Séquence T2 FatSat			
La séquence FatSat (saturation des graisses) élimine le signal liquidien des tissus graisseux, ce qui permet d'augmenter la détection des collections liquidiennes pathologiques, cependant le contraste graisse/muscle est atténué.			
Image E		 Image F	
Séquence T2 sans saturation de graisse (image E) et après saturation des graisses (Image F) : Les fosses ischio-anales passent en hyposignal.			

Quelles stratégies thérapeutiques « classiques » dans les LAP de Crohn à l'heure actuelle ?

La prise en charge doit s'envisager dans l'urgence en cas d'abcès, mais également à plus long terme avec pour objectif d'épargner la fonction sphinctérienne et de cicatriser la maladie périnéale.

La base du traitement, dans la majorité des cas, est une combinaison d'un traitement médical et chirurgical faisant appel à un travail de collaboration entre le gastro-entérologue, le proctologue et/ou le chirurgien.

Traitements des lésions ano-périnéales primaires : ulcérations

La prise en charge de ces lésions est mal codifiée mais est en règle générale médicale. Il faut éviter d'opérer une ulcération anale dans un contexte de maladie de Crohn, sauf dans le cas particulier de fissure « classique » chez un malade en rémission.

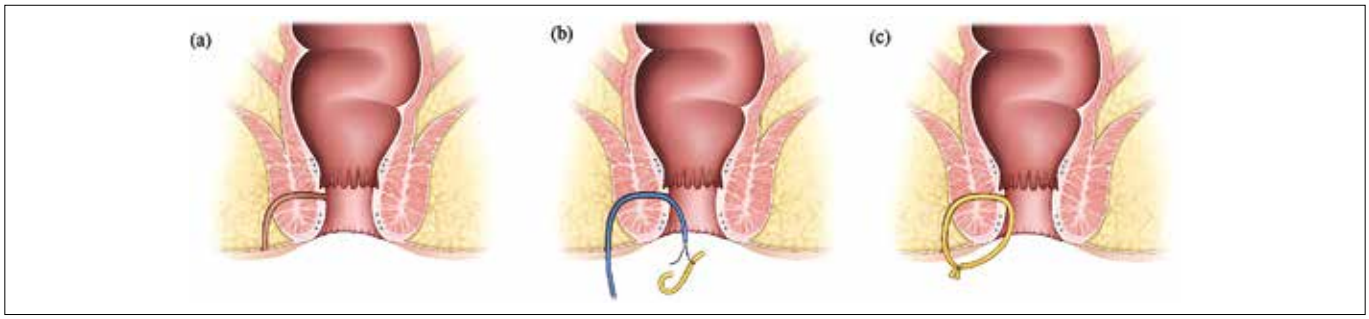
L'évolution des ulcérations anales étant souvent parallèle à celle de la maladie luminale, le traitement global de la maladie a souvent un effet favorable sur ce type de lésions ano-périnéales.

50 % des ulcérations superficielles guérissent spontanément (20) mais elles peuvent également s'aggraver et conduire à des sténoses, des fistules et des abcès, ce qui rend la décision thérapeutique médicale parfois difficile. Ainsi, en cas d'ulcérations sévères et menaçantes (lésions larges, creusantes, ou délabrantes), la décision est généralement plus facile et doit faire appel d'emblée à une biothérapie.

Traitements locaux

L'application de pommades cicatrisantes améliore souvent les symptômes mais n'est pas suffisante pour permettre une cicatrisation des lésions.

Figure 5 : Mise en place d'un séton de drainage, noué sans tension, dans une fistule anale



Les topiques à base de tacrolimus ont montré une amélioration des lésions sans obtenir toutefois une cicatrisation complète, de même que les antibiotiques (métronidazole en topique ou ovule) qui ne permettent généralement qu'une amélioration modérée avec un effet suspensif.

Parmi les traitements systémiques :

- Les corticoïdes et les salicylés sont inefficaces dans cette indication.
- L'azathioprine n'a pas été spécifiquement étudiée dans le traitement des LAP primaires, néanmoins, les thiopurines sont utilisées en traitement d'entretien à partir de données rétrospectives. Leur efficacité reste débattue et la cicatrisation est attendue dans moins de la moitié des cas.
- L'infliximab n'a pas été évalué prospectivement dans les LAP primaires de Crohn. Les données de cohortes rétrospectives montrent que les ulcérations cicatrisent lentement dans environ 1 cas sur deux à deux ans, mais le bénéfice d'un traitement anti-TNF alpha associé n'est pas prouvé (20).

Ainsi, bien que les biothérapies n'aient pas l'AMM dans l'indication des LAP non fistuleuses, les patients présentant des ulcérations sévères, symptomatiques et dont le risque de fistulisation semble maximal, doivent bénéficier malgré tout d'un traitement par anti-TNF alpha rapidement.

Traitements des lésions fistuleuses

Les traitements des fistules périnéales au cours de la maladie de Crohn sont multiples, médicaux et/ ou chirurgicaux. Aucun n'est parfaitement efficace et il existe toujours un risque de récidive de la maladie. **En conséquence, il est important de préserver l'architecture de l'appareil sphinctérien en évitant les chirurgies mutilantes et répétées faisant courir un risque accru d'incontinence.**

Dans le cas particulier des localisations ano-périnéales, les critères décisionnels ne reposent pas toujours sur des études contrôlées, mais sur la synthèse de consensus d'experts. Le consensus retenu est d'abord de drainer une suppuration si elle existe, puis de contrôler la maladie inflammatoire rapidement.

Traitement chirurgical

En présence d'un abcès, le premier geste thérapeutique doit être son évacuation sans délai afin de soulager le patient et d'éviter toute extension de la suppuration. Les antibiotiques (métronidazole, ciprofloxacine) peuvent être utilisés mais en aucun cas suffisants.

L'incision d'un abcès peut être effectuée sous anesthésie locale en cas d'abcès facilement accessible et peu profond. Il doit être réalisé sous anesthésie générale dans les autres cas. La fistule à l'origine de l'abcès doit être drainée sur séton non serré dans le même temps opératoire afin de limiter le risque de récidive rapide. (**figure 5**)

Le séton est laissé en place *a minima* jusqu'à disparition des phénomènes inflammatoires locaux. La récidive de l'abcès est fréquente à l'ablation du drain, c'est pourquoi un traitement de fond de la maladie doit être mis en place afin de contrôler la maladie luminale et périnéale.

Lorsque la fistule est simple et asymptomatique, aucun geste chirurgical n'est nécessaire. Le traitement médical peut être débuté sans drainage préalable en prenant de soin de surveiller l'apparition de signes inflammatoires locaux.

Traitements médicaux

Les antibiotiques seuls (métronidazole et ciprofloxacine) n'ont, qu'un effet suspensif temporaire sur les symptômes et leur utilisation prolongée peut être à l'origine d'effets secondaires (neuropathie périphérique, ruptures tendineuses). Les immunosuppresseurs seuls n'ont de leur côté pas prouvé leur efficacité (21).

Le traitement de première intention repose alors sur les biothérapies (anti-TNF alpha) et en particulier l'infliximab car on dispose de quelques essais dédiés et d'analyse des sous-groupes de grands essais cliniques qui montrent avec un bon niveau de preuve que ces traitements permettent d'obtenir un meilleur tarissement des trajets fistuleux drainés que le placebo. Les effectifs restent faibles, mais ceux-ci sont regroupés dans une méta-analyse (21). Le bénéfice thérapeutique initial semble se maintenir à l'occasion du traitement d'entretien. Le bénéfice serait environ 2 fois supérieur au placebo, bien qu'un malade sur trois seulement soit cicatrisé à un an. (**figure 6**)

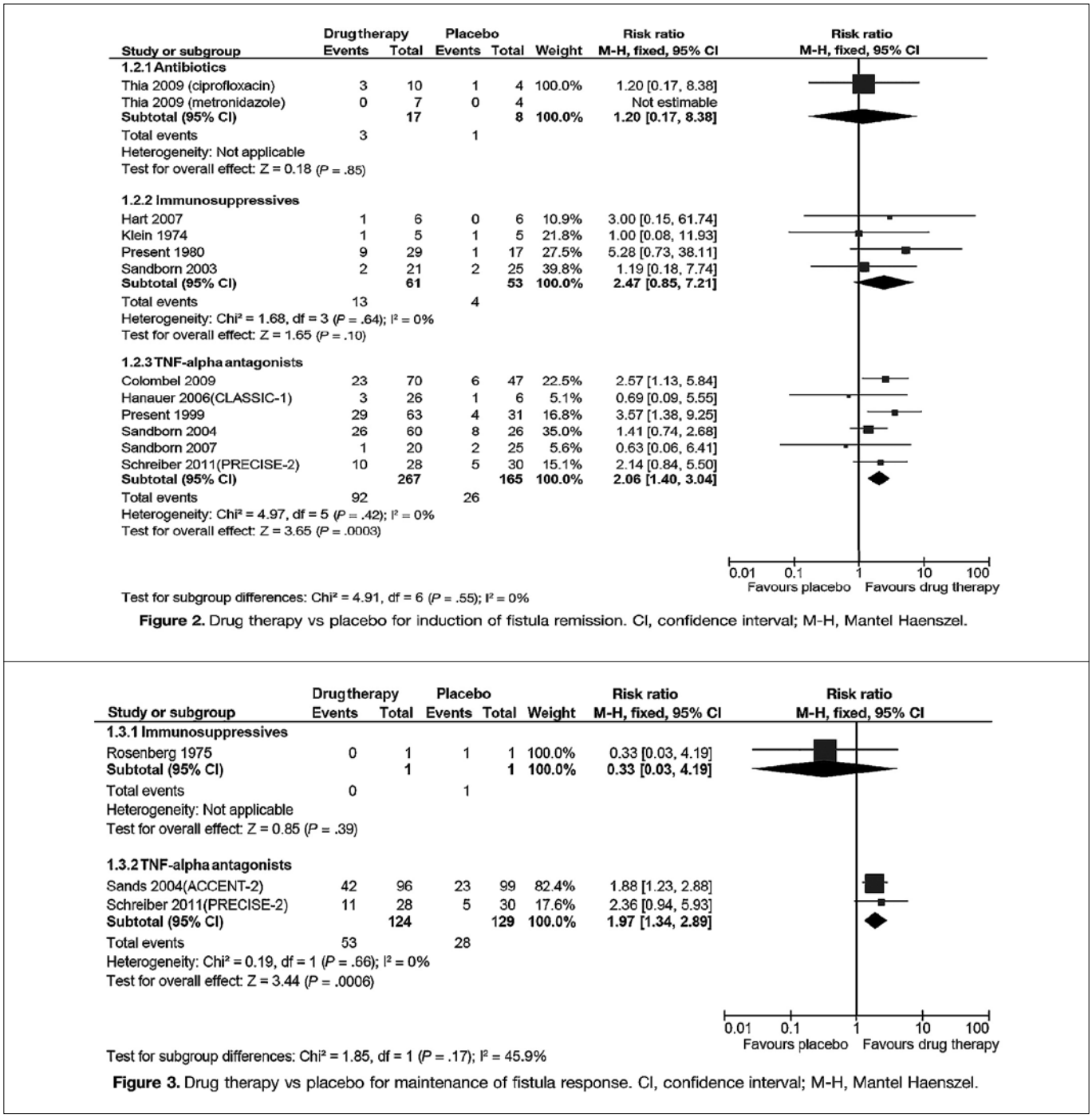
Peut-on optimiser la réponse ?

Combothérapie

Il n'y a pas eu d'essais randomisés dédiés comparant spécifiquement l'utilisation d'un traitement anti-TNF en association avec un traitement immunosuppresseur à une monothérapie anti-TNF.

Les analyses de sous-groupes des grands essais comparant l'infliximab en mono ou en combothérapie face au placebo dans la maladie de Crohn n'ont pas montré de différence entre ces deux régimes de traitement dans la cicatrisation des lésions fistuleuses de Crohn (22). Le faible effectif des sous-groupes peut aussi être source de manque de puis-

Figure 6 : Méta-analyse relatant l'efficacité des traitements médicaux des lésions fistuleuses de Crohn (21)



Study or subgroup	Drug therapy Events	Drug therapy Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk ratio M-H, fixed, 95% CI
1.2.1 Antibiotics						
Thia 2009 (ciprofloxacin)	3	10	1	4	100.0%	1.20 [0.17, 8.38]
Thia 2009 (metronidazole)	0	7	0	4		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**17**		**8**	**100.0%**	**1.20 [0.17, 8.38]**
Total events	3		1			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.18 (*P* = .85)						
1.2.2 Immunosuppressives						
Hart 2007	1	6	0	6	10.9%	3.00 [0.15, 61.74]
Klein 1974	1	5	1	5	21.8%	1.00 [0.08, 11.93]
Present 1980	9	29	1	17	27.5%	5.28 [0.73, 38.11]
Sandborn 2003	2	21	2	25	39.8%	1.19 [0.18, 7.74]
Subtotal (95% CI)		**61**		**53**	**100.0%**	**2.47 [0.85, 7.21]**
Total events	13		4			
Heterogeneity: Chi² = 1.68, df = 3 (*P* = .64); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.65 (*P* = .10)						
1.2.3 TNF-alpha antagonists						
Colombel 2009	23	70	6	47	22.5%	2.57 [1.13, 5.84]
Hanauer 2006(CLASSIC-1)	3	26	1	6	5.1%	0.69 [0.09, 5.55]
Present 1999	29	63	4	31	16.8%	3.57 [1.38, 9.25]
Sandborn 2004	26	60	8	26	35.0%	1.41 [0.74, 2.68]
Sandborn 2007	1	20	2	25	5.6%	0.63 [0.06, 6.41]
Schreiber 2011(PRECISE-2)	10	28	5	30	15.1%	2.14 [0.84, 5.50]
Subtotal (95% CI)		**267**		**165**	**100.0%**	**2.06 [1.40, 3.04]**
Total events	92		26			
Heterogeneity: Chi² = 4.97, df = 5 (*P* = .42); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.65 (*P* = .0003)						

Test for subgroup differences: Chi² = 4.91, df = 6 (*P* = .55); I² = 0%

Figure 2. Drug therapy vs placebo for induction of fistula remission. CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

Study or subgroup	Drug therapy Events	Drug therapy Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk ratio M-H, fixed, 95% CI
1.3.1 Immunosuppressives						
Rosenberg 1975	0	1	1	1	100.0%	0.33 [0.03, 4.19]
Subtotal (95% CI)		**1**		**1**	**100.0%**	**0.33 [0.03, 4.19]**
Total events	0		1			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.85 (*P* = .39)						
1.3.2 TNF-alpha antagonists						
Sands 2004(ACCENT-2)	42	96	23	99	82.4%	1.88 [1.23, 2.88]
Schreiber 2011(PRECISE-2)	11	28	5	30	17.6%	2.36 [0.94, 5.93]
Subtotal (95% CI)		**124**		**129**	**100.0%**	**1.97 [1.34, 2.89]**
Total events	53		28			
Heterogeneity: Chi² = 0.19, df = 1 (*P* = .66); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.44 (*P* = .0006)						

Test for subgroup differences: Chi² = 1.85, df = 1 (*P* = .17); I² = 45.9%

Figure 3. Drug therapy vs placebo for maintenance of fistula response. CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

sance statistique. Deux études rétrospectives ont enrôlé un plus grand nombre de patients et sur un suivi à plus long terme ont montré que la combothérapie était associé à un meilleur taux de fermeture des fistules (23,24).

Cette différence peut s'expliquer par l'effet connu des immunomodulateurs sur la réduction de l'immunogénicité et donc sur l'augmentation des taux résiduels d'IFX, et du fait que des taux plus élevés d'anti-TNF ont été associés à une meilleure réponse dans la maladie de Crohn.

En pratique, la combothérapie est actuellement le traitement le plus adapté aux patients présentant une maladie de Crohn périnéale. Cette pratique a été validée par la plupart des autres sociétés (25,26) y compris le consensus français (19), mais pas par l'ECCO (18).

Intérêt des dosages des taux résiduels d'anti-TNF

Plusieurs études rétrospectives et observationnelles ont identifié une association entre des niveaux sériques plus élevés d'infliximab et la réponse thérapeutique (27,28). Bien que le niveau seuil d'infliximabémie varie d'une étude à l'autre, il semble que la cible soit supérieure à celle qui est classiquement utilisée pour contrôler la maladie de Crohn luminale.

Le dosage d'infliximab est significativement plus élevé dès la deuxième semaine de traitement chez les patients porteurs de maladie de Crohn périnéale en rémission à la semaine 14 (29) ; et le nombre d'orifices fistuleux est inversement proportionnel à l'infliximabémie (30). Le même type d'observation a été fait avec les dosages résiduels d'adalimumabémie (31). (**figure 7**)

Figure 7 : L'infliximabémie est inversement proportionnelle au nombre d'orifices fistuleux (33)

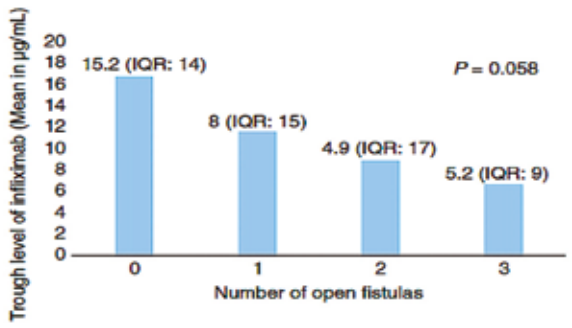


Figure 4 | Trough level if infliximab grouped by the number of open fistulas (*P* value for analysis of variance)

Intuitivement, cela suggérerait que la **surveillance des taux résiduels avec ajustements des doses chez les personnes ayant des taux résiduels bas pourrait améliorer les taux de guérison des fistules.** Cependant cela n'a pas été évalué de manière prospective. Le seul essai ayant évalué prospectivement deux schémas d'induction d'IFX à 5 mg/kg et 10 mg/kg n'a pas montré de supériorité à la mise en place d'un schéma optimisé (32). Il existe également des travaux qui montrent qu'un taux résiduel bas peut simplement être le témoin d'une maladie plus active (effet de consommation).

Place des antibiotiques en adjuvant

Trois essais ont évalué l'utilisation de l'antibiothérapie, principalement avec la ciprofloxacine, en association avec un traitement anti-TNF (ADA et IFX) pour la maladie de Crohn périanale. Tous ont montré une tendance à l'amélioration de la réponse clinique sur les fistules anales de Crohn à 18 et 24 semaines, bien qu'aucun de ces résultats n'ait été statistiquement significatif à la fin de la période d'étude (33-35). Ainsi, si un traitement combiné anti-TNF/antibiotique permet une amélioration dans 2/3 des cas lors de l'induction, cette différence n'est plus significative à long terme, bien qu'elle reste supérieure numériquement. Ces études n'ont peut-être pas été assez puissantes pour montrer une différence significative entre les groupes. En méta-analyse, l'induction de la réponse de la fistule (RR 1,58) et de la rémission (RR 1,94) est significativement supérieure avec les antibiotiques en association avec les anti-TNF par rapport au traitement anti-TNF seul (21).

L'utilisation d'antibiotiques dans ce contexte peut donc être proposée, en particulier lors du traitement initial de la maladie périanale avec un traitement anti-TNF, lorsque la suppuration est menaçante, compliquée ou fortement symptomatique. En revanche, l'utilisation prolongée des antibiotiques ne peut être recommandée pour des raisons évidentes de tolérance et d'écologie bactérienne. (**figure 8**)

Existe-t-il une place pour les autres biothérapies dans les LAP de Crohn ?

Ustekinumab

Les données disponibles ont montré des signaux encourageants quant à l'utilisation de l'ustekinumab pour les maladies périnéales chez les patients en échec de traitement anti-TNF.

Les analyses post-hoc des grands essais contrôlés contre placebo (CERTIFI, UNITI) évaluant l'ustekinumab dans la maladie de Crohn ont révélé qu'il y avait une tendance à l'amélioration symptomatique de la fistule à la semaine 8 du traitement par l'ustekinumab par rapport au placebo (25 % *vs.* 14 %) puis à 80 % *vs.* 46 % à la semaine 44. Cependant les effectifs de l'analyse étaient faibles, avec seulement 26 patients dans les deux groupes, et les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs.

Une étude de cohorte prospective, dans laquelle 99 % des 221 patients avaient déjà été exposés au moins à un traitement anti-TNF, a révélé que 36 % des patients étaient en rémission clinique complète de leur fistule à 24 semaines de traitement (36).

L'étude française observationnelle multicentrique Bio-LAP (37) menée par le GETAID à inclus 207 patients traités par ustekinumab avec LAP (active ou non) à l'initiation (99 % avaient également déjà été exposés à au moins un anti-TNF Alpha). Le succès clinique à 6 mois était défini par l'absence de poussée ano-périnéale nécessitant le recours à un traitement médical (topique, antibiotique) ou chirurgical. L'ustekinumab s'est avéré efficace dans 38 % des cas sur les LAP actives (148 patients), et le séton retiré dans 33 % des 88 patients porteurs à l'inclusion. Parmi les 59 patients avec LAP inactive à l'inclusion, 22 % ont récidivé leur maladie périnéale.

D'autres études rétrospectives sur l'utilisation de l'ustekinumab pour la maladie de Crohn périnéale ont été relatés

Figure 8 : Résultats des essais conjuguant la ciprofloxacine avec l'ADA (33) à gauche et avec l'IFX (35) à droite

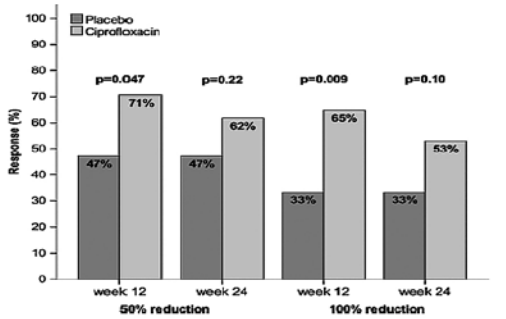


Figure 2 Percentage of patients with response (≥50% closure of draining fistulas from baseline) and remission (100% closure of draining fistulas) at week 12 (primary endpoint) and at week 24 in the two treatment arms.

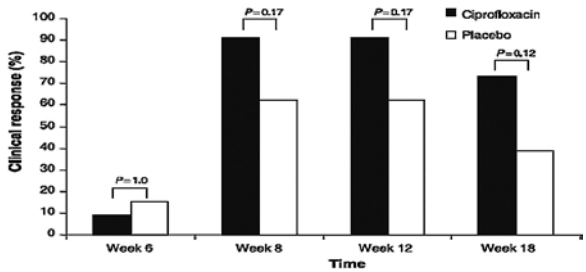


Figure 1. Clinical response at week 6, 8, 12 and 18 in the ciprofloxacin and placebo group.

dans une méta-analyse qui a révélé un taux de réponse partielle de 56 % et un taux de rémission complète de 17 % après 52 semaines de traitement (38).

Pour les patients peu répondeurs à l'ustekinumab, l'intensification du traitement a permis d'améliorer la réponse clinique dans une étude observationnelle (39). Cependant il n'existait pas de corrélation entre les taux sériques résiduels d'ustekinumab et la réponse clinique sur les patients porteurs de fistule anale issue de l'étude UNITI. L'analyse multivariée de l'étude Bio-LAP indiquait que l'absence d'optimisation du traitement était un facteur favorable au succès.

Un essai contrôlé et randomisé mené par le GETAID (USTAP) est en cours et permettra peut-être de préciser la place de l'ustekinumab dans cette indication afin de donner lieu à des recommandations.

Vedolizumab

Aucun essai contrôlé randomisé dédié n'a évalué l'efficacité du vedolizumab *versus* placebo dans la maladie de Crohn périnéale.

Une analyse post hoc de l'étude GEMINI 2 a comparé l'efficacité du vedolizumab d'entretien à un placebo pour la fermeture des fistules périnéales (40). 40 % avaient déjà reçu des anti-TNF alpha au préalable. L'étude a identifié une différence en faveur du vedolizumab à la semaine 14 (28 % contre 11 %) et 52 (31 % contre 11 %), mais la différence n'est pas significative, et aucune différence n'a été notée entre le traitement d'entretien administré toutes les 4 ou 8 semaines.

L'étude ENTERPRISE était un essai randomisé comparant deux schémas posologiques de vedolizumab pour le traitement de la maladie de Crohn périanale (41). 80 % de patients avaient déjà reçu un anti-TNF au préalable. Les patients ont soit reçu du vedolizumab d'induction standard de 300 mg aux semaines 0, 2 et 6, puis aux semaines 14 et 22, tandis que l'autre groupe a reçu le même schéma posologique plus une dose à la semaine 10. On déplore l'absence de groupe contrôle ou placebo dans le schéma de cette étude. On constate qu'à la semaine 30, 54 % des patients avaient une réponse clinique, tandis que 43 % avaient une fermeture complète des fistules. Il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes.

Dans le bras vedolizumab de l'étude française Bio-LAP portant sur 151 patients atteints de la maladie de Crohn périnéale (99 % des patients ayant déjà été traités par au moins un anti-TNF) a montré que 23 % des patients étaient en rémission après 6 mois de traitement, tandis que 67 % des patients ont arrêté le vedolizumab à 30 semaines de traitement en raison d'une maladie périnéale ou luminale non contrôlée (42). De plus, 31 % des patients atteints d'une maladie périanale qui ne présentaient aucun symptôme clinique au moment de l'initiation du vedolizumab ont développé des symptômes après le début du traitement. Un traitement immunomodulateur concomitant a été utilisé chez 44 % des patients de cette cohorte et il n'a pas été identifié comme un facteur prédictif du succès du traitement.

En conclusion, **en cas d'échec d'un traitement médical optimal, combinant la chirurgie de drainage et incluant un anti-TNF à dose optimisé en combothérapie, compte tenu de l'absence d'autre alternative disponible, il est possible d'essayer une nouvelle biothérapie, bien que celles-ci n'aient pas obtenu l'AMM dans cette indication. Dans ce cas, le dossier sera idéalement discuté collégialement et on privilégiera en seconde ligne plutôt l'ustekinumab que le vedolizumab**.

Fistule drainée, et après ?

Une fois le drainage de la fistule effectif (contrôle de la suppuration, rémission de l'inflammation locale et rémission luminale obtenues), le traitement radical de celle-ci est discuté.

Il faut s'efforcer de respecter au maximum l'architecture du sphincter anal afin de prévenir de troubles de continence fécale ultérieurs. Ainsi, la mise à plat du trajet fistuleux (fistulotomie) est généralement à éviter mais il peut se discuter en cas de fistule superficielle (43).

Pour les fistules plus profondes, peuvent être envisagées soit la simple abstention avec retrait du séton, soit une technique chirurgicale visant à obturer le trajet fistuleux (chirurgie dite « d'épargne sphinctérienne). De multiples techniques ont été proposées : obturation par colle ou plug, cautérisation du trajet par sonde laser ou sonde de radiofréquence, fermeture de l'orifice interne par lambeau rectal d'avancement, ligature du trajet fistuleux dans l'espace inter-sphinctérien (LIFT).

Les études visant à évaluer la place de ces traitements sont parcellaires avec des effectifs insuffisants souvent non contrôlés et des résultats décevants. C'est en particulier le cas pour les techniques d'obturation ou de cautérisation du trajet. On s'est longtemps demandé si obturer chirurgicalement une fistule en rémission, maintenue sous traitement anti-TNF d'entretien, était supérieur au simple retrait du séton.

L'essai randomisé PISA II a comparé le traitement médical seul (anti-TNF et retrait du séton) face à une stratégie de fermeture chirurgicale de l'orifice interne (Lambeau ou LIFT) (44). Le design de randomisation était particulier puisque 2/3 des patients avaient le choix du traitement et seulement 1/3 ont été réellement randomisés. Ce mode de randomisation a été justifié par les résultats de l'essai PISA I, interrompu face à un taux de réintervention trop important dans le groupe randomisé retrait simple du séton. Dans l'essai PISA II, le critère de jugement principal était la cicatrisation radiologique en IRM à 18 mois. La guérison radiologique était plus fréquente dans le groupe anti-TNF avec obturation chirurgicale : 12/38 (32 %) *versus* 5/56 (9 %) dans le groupe anti-TNF avec retrait simple du séton (p= 0,005). Cependant, la guérison clinique, définie par la fermeture de l'orifice externe sans écoulement, n'était pas différente entre les deux groupes : 26/38 (68 %) *versus* 29/56 (52 %) (p= 0,076).

Dans la pratique, **on constate aujourd'hui une tendance à viser la fermeture du trajet fistuleux**, mais le choix de la technique varie considérablement selon les centres et les habitudes du chirurgien. **Les techniques visant à fermer l'orifice interne sont à privilégier**.

Et en dernier recours ?

Dans certains cas de suppurations sévères et récalcitrantes à tous traitements, une stomie temporaire, visant à dériver les matières fécales pour permettre un assèchement et une cicatrisation des lésions, **peut être proposée**. Il est alors important de noter que **la fermeture secondaire de la stomie est rarement possible**. L'amputation abdomino-périnéale est devenue quant à elle exceptionnelle.

Traitement des marisques

Il s'agit de lésions, en général, persistantes et bénignes mais qui s'aggravent lors de poussées inflammatoires luminales de la maladie. Elles peuvent être asymptomatiques et régresser spontanément dans 40 % des cas.

Il faut le plus possible s'abstenir d'intervenir chirurgicalement, surtout devant des marisques inflammatoires, car l'exérèse de celles-ci peut aggraver les lésions ano-périnéales de maladie de Crohn (suppuration, rétrécissement, retard de cicatrisation…).

C'est seulement au stade cicatriciel (marisques fibreuses), lorsque la maladie est inactive et si les marisques sont volumineuses ou invalidantes, qu'un geste d'exérèse peut alors être discuté.

Traitement des sténoses anales

Deux types de sténoses sont à distinguer : les sténoses rectales basses souvent longues et les sténoses anales courtes (en diaphragme).

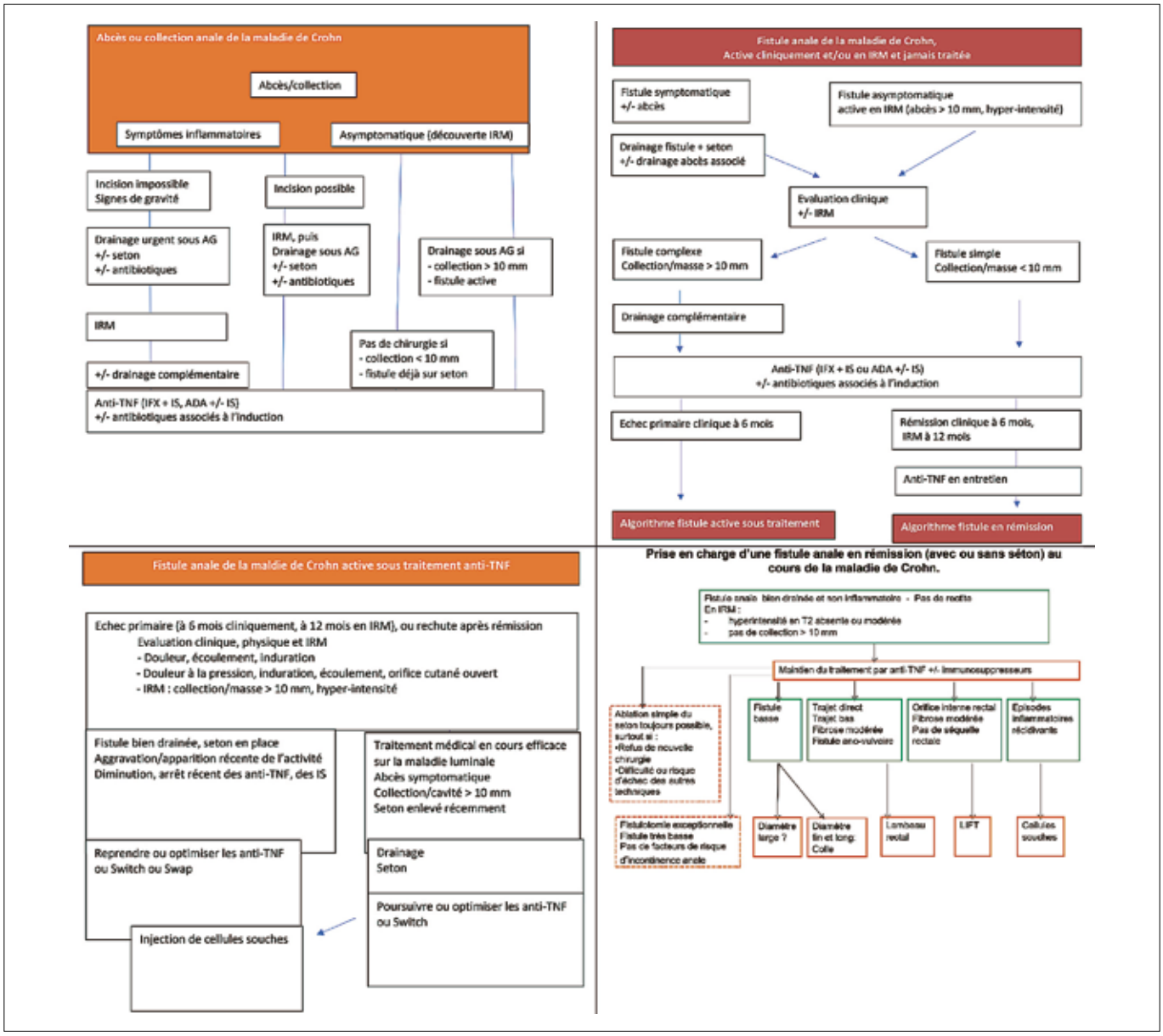
Les sténoses longues du bas rectum peuvent être l'expression d'une maladie inflammatoire active et doivent faire appel à un traitement médical (anti-TNF). Elles peuvent également être secondaires à une pathologie fistuleuse, qui nécessitera donc un traitement médico-chirurgical.

Dans les autres situations, le traitement fait appel le plus souvent à une dilatation anale (au doigt, à la bougie ou au ballon de dilatation) afin de lever les adhérences cicatricielles mais sans léser le sphincter interne chez ces patients à haut risque d'incontinence fécale à long terme.

Le traitement des sténoses combine souvent une prise en charge médicale et des séances de dilatation. En cas de récidive fréquente ou d'échec, aboutissant à une sténose serrée symptomatique et irréversible, une chirurgie non conservatrice pourra se discuter.

Arbres décisionnels du consensus français (SNFCP 2021) (figure 9)

Figure 9 : Arbres décisionnels édité par la Société Nationale Française de Colo-Proctologie (SNFCP) en 2021 pour le traitement des fistules périnéales dans le cadre d'une maladie de Crohn (Accord d'expert)



Quand et comment évaluer la réponse au traitement ?

Les critères d'une fistule en rémission ne fait à l'heure actuelle l'objet d'aucun consensus. Les études les plus anciennes prennent généralement comme critère de jugement principal, pour la rémission complète, la fermeture de l'orifice fistuleux et l'absence d'écoulement à la pression. La rémission partielle étant alors définie par la fermeture d'au moins 50 % des orifices. En pratique courante, on constate que la fermeture d'un orifice à un temps donné ne garantit pas de façon certaine sa fermeture à long terme. L'évaluation à un temps donné constitue donc un biais majeur dans l'interprétation des résultats de ces études.

Les objectifs de traitement ont évolué ces dernières années. Ils sont devenus plus stricts avec l'émergence de thérapies plus efficaces comme les anti-TNF mais également du fait d'une attention plus particulière portée à la qualité de vie des malades.

Ainsi des travaux ont été menés pour établir un consensus sur les cibles de traitement les plus appropriées.

Critères cliniques

Les cibles ont été réunies dans une revue systématique de la littérature issue d'entretien avec les patients (45). Celle-ci a identifié des critères de jugement relevant des « Patient Reported Outcomes » (incontinence, qualité de vie...) et des critères liés à l'activité de la maladie périanale (indice d'activité, nouvel abcès, récidive de fistule, nouvelle chirurgie, recours à une stomie). La réponse en IRM a paradoxalement été considérée comme secondaire dans cette étude, en partie en raison de son coût et de son accessibilité. Ces conclusions contrastent avec les directives devenues consensuelles dans la maladie de Crohn luminale, où la rémission endoscopique apparaît maintenant comme la cible.

Critères radiologiques

Il est maintenant établi que le caractère inflammatoire d'un trajet fistuleux peut persister en IRM malgré la fermeture de l'orifice externe (46). En effet, la cicatrisation en IRM peut être retardée de plusieurs mois (47).

Une étude observationnelle a suggéré que la disparition de l'aspect en hyperT2 et l'absence de rehaussement à l'injection étaient fortement corrélées à la rémission clinique chez les patients ayant eu une IRM 12 mois après le traitement (48).

D'autres études rétrospectives ont montré qu'une rémission profonde en IRM (disparition de l'hypersignal T2, du rehaussement à l'injection et de l'épaississement de la paroi rectale) semble être un facteur de bon pronostic à long terme (absence de récidive, de nouvelle chirurgie ou d'hospitalisation) (49,50).

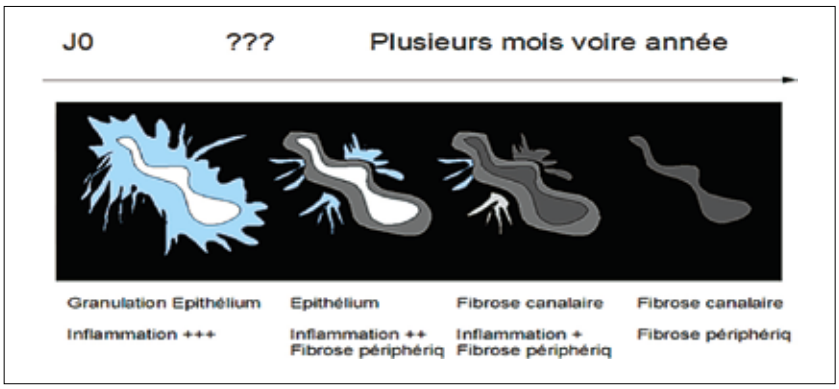
Ces données ont été intégrées dans le score de Van Assche (51). Celui-ci permet de quantifier la sévérité de la maladie fistuleuse. Les principaux items recueillis lors de l'analyse IRM sont associés à une valeur de pondération numérique qui permet d'obtenir un score global de sévérité (de 0 et 22). Le recueil de ces informations et le calcul du score sont aujourd'hui recommandés, il permet alors de mesurer l'effet des traitements introduits. (**tableau 3**)

Tableau 3 : Score de Van Assche (51)

Nombre de trajets : 0 – Aucun 1 – Simple direct 2 – Simple ramifié 3 – Multiple
Localisation du trajet principal de la suppuration : 1 – Intersphinctérien 2 – Transsphinctérien 3 – Supra sphinctérien
Extension maximale de la suppuration en profondeur : 1 – Sous lévatorienne 2 – Supra lévatorienne
Hyper signal du trajet fistuleux en séquence pondérée T2 : 0 – Absent 4 – Modéré 8 – Élevé
Collection de plus de 3 mm : 0 – Absente 4 – Présente
Epaisseur de la paroi rectale : 0 – Non 2 – Oui

Ainsi, il apparaît aujourd'hui qu'au-delà de la simple réponse clinique, **l'évaluation de la cicatrisation en IRM doit devenir la cible. Le timing de cette évaluation interviendra 6 à 12 mois après l'initiation de la prise en charge**. (**figure 10**)

Figure 10 : Évolution du signal T2 en IRM d'une fistule



Nouveauté thérapeutique : la thérapie cellulaire

La thérapie cellulaire consiste à greffer des cellules vivantes humaines (dites « cellules souches ») afin de restaurer un tissu humain fragilisé par la maladie.

Une cellule souche est une cellule immature possédant la propriété spécifique de pouvoir **s'auto-renouveler** dans un environnement approprié et de se **différencier** en cellules matures avec des fonctions déterminées.

On distingue différents types de cellules souches :

- **Les cellules souches totipotentes** : présentes dans les 4 premiers jours après fécondation. Elles peuvent donner tous les types cellulaires, y compris les annexes embryonnaires et sont les seules à permettre le développement d'un organisme entier.
- **Les cellules souches pluripotentes** : présentes dans l'embryon de J5 à J14. Elles peuvent donner naissance à tous les types de cellules de l'organisme à partir des 3 feuillets : endodermique (poumons, intestins et foie), mésodermique (muscle, sang, os, cartilage) et ectodermique (neurones et peau) mais également aux gamètes (spermatozoïdes et ovocytes).
- **Les cellules souches multipotentes** : peuvent provenir du fœtus ou de l'adulte et sont présentes dans la plupart des tissus de l'organisme. Contrairement aux cellules souches pluripotentes, les cellules multipotentes ne peuvent se différencier qu'en un nombre restreint de types cellulaires. On distingue essentiellement les cellules souches mésenchymateuses et les cellules souches hématopoïétiques.
- **Les cellules souches unipotentes** : qui peuvent provenir comme les précédentes du fœtus et de l'adulte, n'engendrent que des cellules différenciées en seul type tissulaire.

Initialement, ce sont les cellules souches hématopoïétiques qui ont été utilisées dans la greffe de moelle osseuse. Actuellement, ce sont les cellules souches mésenchymateuses (du mésoderme ou tissu conjonctif) (CSM) multipotentes qui sont les plus communément utilisées. Elles sont retrouvées dans presque tous les tissus du corps et en particulier le stroma de la moelle osseuse, l'os, le périoste, le tissu adipeux et le muscle.

Selon le type de stimuli, elles ont la particularité de pouvoir se différencier en plusieurs types cellulaires dérivés du mésoderme (ostéoblastes, adipocytes, chondrocytes, stroma médullaire...). Certaines observations rapportent même une capacité de différentiation en cellules musculaires sarcomériques (squelettiques et cardiaques), en cellules endothéliales, voire même en cellules d'origine non mésodermique mais endodermique (comme les hépatocytes) ou neuro-ectodermique (comme les cellules neuronales).

Les CSM exercent différentes actions :

- Un effet anti-inflammatoire et immunomodulateur par l'intermédiaire de la sécrétion de molécules bioactives (interleukines, facteurs de croissance, prostaglandines, oxyde nitrique) qui agissent au contact des tissus et des cellules de l'hôte. Elles inhibent la fonction et prolifération des lymphocytes T effecteurs, des cellules dendritiques mais ont une action promotrice des lymphocytes T régulateurs.
- Un pouvoir de signalisation cellulaire par un mécanisme de plasticité, c'est-à-dire la capacité de migration d'un état différentié à un autre.
- Des propriétés prolifératives, anti-apoptotiques et pro-angiogéniques secondaires à la sécrétion de facteurs de croissance.
- Des effets antioxydants, antibactériens, antiviraux et anti-tumoraux.

Ces différents mécanismes expliquent l'effet des CSM sur la réparation des tissus endommagés.

D'où proviennent les cellules souches mésenchymateuses ?

Le prélèvement des CSM peut se réaliser sur le patient lui-même (CSM **autologues**) ou provenir de donneurs (CSM **hétérologues ou allogéniques)**.

Malgré une tendance instinctive vers les cellules autologues pour des raisons d'histocompatibilité, il existe quelques contraintes liées à leur extraction, préparation et qualité.

Les CSM allogéniques se sont plus largement développés, avec des avantages pratiques en termes de faisabilité (traçabilité, stérilisation standardisée, standardisation du nombre des cellules et stockage dans des banques). De plus, la plupart des cellules souches n'expriment pas les molécules co-stimulatrices du CMH II et très peu du CMH I réduisant le risque de rejet immédiat ou d'immunisation secondaire. Au final, cette approche allogénique paraît la plus compatible avec la production pharmaceutique.

Résultats des études

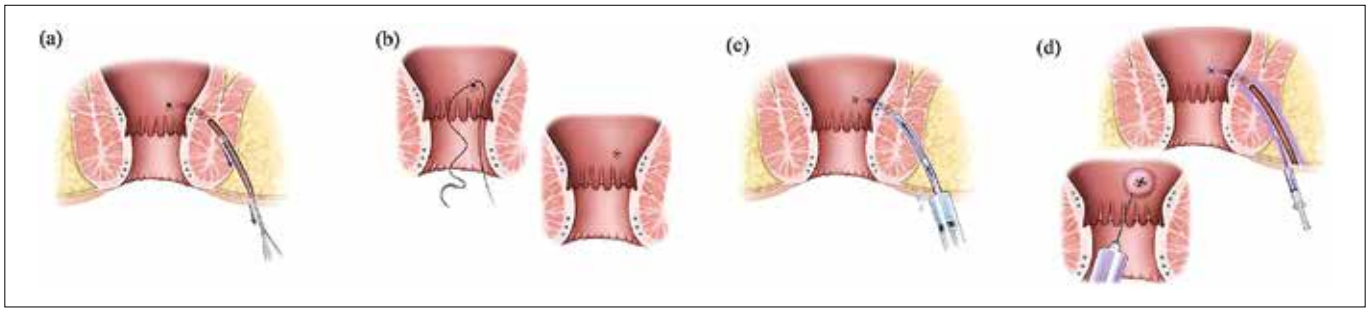
Plusieurs essais de phase I et II et une étude de phase III (ADMIRE) sur l'efficacité des CSM dans les fistules de Crohn ont été menées.

L'analyse des essais de phase I et II montre une grande disparité en termes de type d'étude, du type et du nombre de cellules utilisées (autologues, allogéniques, FVS), du mode d'injection (intra et/ ou péri-fistuleux, en une ou plusieurs injections), des traitements médicaux et chirurgicaux associés, de la durée du suivi et des moyens d'évaluation. Le taux de guérison dans ces études variait de 46 à 90 %. Des effets secondaires ont été rapportés autour de 15 % (proctalgies, abcès ou fistules).

Les premières études de suivi après injection de cellules allogéniques ne montrent pas de réactions d'immunisation. Parmi tous ces essais cliniques, aucune preuve n'a été retenue d'un potentiel rôle pro-oncogénique.

L'étude ADMIRE de phase III contrôlée randomisée multicentrique en double aveugle a comparé l'injection de CSM d'origine adipocytaire *versus* placebo dans des fistules anopérinéales de la MC en échec du traitement médical. Il s'agissait de patients en rémission sur le plan luminal ou modérément actifs (score CDAI < 220), sans rectite, sténose rectale, fistule recto-vaginale ou stomie. Le critère de jugement principal combinait la rémission clinique (fermeture du/ des orifice(s) externe(s) attestée par l'absence de douleur ou d'écoulements à la pression) et radiologique (absence d'abcès de plus de 20 mm). Les résultats à S24 et à S52 étaient significativement en faveur des CSM (différentiel d'environ 15 %). Les résultats rétrospectifs à plus long terme se maintenaient dans 56 % des cas à un an et montraient la persistance d'une supériorité numérique de seulement 8 % en faveur des CSM.

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



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

Dans des études en vraie vie (52-54), les effectifs étaient faibles et les méthodes d'évaluation non standardisés mais les résultats semblaient prometteurs avec un bon profil de tolérance.

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

Les injections en pratique

Le coût du traitement dépasse les 50 000 euros et la conservation du produit à réception ne dépasse pas une vingtaine d'heures. Ainsi, la logistique doit donc être parfaitement rôdée afin de limiter toute perte. En pratique, un second patient dit « doublon » ou « back up » est prévu le même jour de l'injection en cas de déprogrammation du patient prévu initialement.

Un premier temps opératoire de curetage/ nettoyage du trajet fistuleux est préconisé dans les 2 à 3 semaines précédant l'injection.

L'injection est réalisée lors du second temps opératoire. Une antibioprophylaxie per opératoire classique est préconisée. Après un second curetage du trajet, l'orifice interne est fermé (simple point ou lambeau rectal selon l'habitude du chirurgien). Les CSM sont injectés et répartis équitablement entre l'orifice interne et le trajet fistuleux. Un massage péri-orificiel permet de bien répartir le produit en fin de procédure. Aucun soin post-opératoire n'est à prévoir.

Conclusion

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

Bibliographie

1. Wallenhorst T, Brochard C, Bretagne JF, Bouguen G, Siproudhis L. Crohn's disease: is there any link between anal and luminal phenotypes? Int J Colorectal Dis. 2016;31(2):307-11.
2. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, *et al*. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology. 1 avr 2002;122(4):875-80.
3. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmström B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. Gut. juin 1980;21(6):525-7.
4. Molendijk I, Nuij VJAA, van der Meulen-de Jong AE, van der Woude CJ. Disappointing durable remission rates in complex Crohn's disease fistula. Inflamm Bowel Dis. nov 2014;20(11):2022-8.
5. Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, Wilkinson K, Cohen RCG, Kamm MA. The clinical course of fistulating Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17(9):1145-51.
6. Eglinton TW, Barclay ML, Gearry RB, Frizelle FA. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. Dis Colon Rectum. juill 2012;55(7):773-7.
7. Mahadev S, Young JM, Selby W, Solomon MJ. Quality of life in perianal Crohn's disease: what do patients consider important? Dis Colon Rectum. mai 2011;54(5):579-85.
8. Vollebregt PF, van Bodegraven AA, Markus-de Kwaadsteniet TML, van der Horst D, Felt-Bersma RJF. Impacts of perianal disease and faecal incontinence on quality of life and employment in 1092 patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. mai 2018;47(9):1253-60.
9. Grouin A, Brochard C, Siproudhis L, Lévêque J, Bretagne JF, Poulain P, *et al*. Perianal Crohn's disease results in fewer pregnancies but is not exacerbated by vaginal delivery. Dig Liver Dis. 2015;47(12):1021-6.
10. S M, Jm Y, W S, Mj S. Self-reported depressive symptoms and suicidal feelings in perianal Crohn's disease. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel [Internet]. mars 2012 [cité 26 nov 2022];14(3). Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21689304/
11. Hughes LE. Clinical classification of perianal Crohn's disease. Dis Colon Rectum. oct 1992;35(10):928-32.
12. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. Br J Surg. janv 1976;63(1):1-12.
13. Arnous J, Denis J, Puymonbrun T. Les suppurations anales et périanales. À propos de 6 500 cas. Concours Med 1980 12 :1715-29.
14. Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. J Clin Gastroenterol. janv 1995;20(1):27-32.
15. Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher JG, Clain JE, Tremaine WJ, *et al*. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. Gastroenterology. nov 2001;121(5):1064-72.

16. Buchanan GN, Halligan S, Bartram CI, Williams AB, Tarroni D, Cohen CRG. Clinical examination, endosonography, and MR imaging in preoperative assessment of fistula in ano: comparison with outcome-based reference standard. Radiology. déc 2004;233(3):674-81.

17. Garros A, Siproudhis L, Tchoundjeu B, Rohou T, Brochard C, Wallenhorst T, *et al.* Magnetic resonance imaging and clinical assessments for perianal Crohn's disease: gain and limits. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. déc 2014;46(12):1072-6.

18. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, *et al.* ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 1 janv 2020;14(1):4-22.

19. Bouchard D, Abramowitz L, Bouguen G, Brochard C, Dabadie A, de Parades V, *et al.* Anoperineal lesions in Crohn's disease: French recommendations for clinical practice. Tech Coloproctology. sept 2017;21(9):683-91.

20. Wallenhorst T, Brochard C, Le Balch E, Bodere A, Garros A, Merlini-l'Heritier A, *et al.* Anal ulcerations in Crohn's disease: Natural history in the era of biological therapy. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. nov 2017;49(11):1191-5.

21. Lee MJ, Parker CE, Taylor SR, Guizzetti L, Feagan BG, Lobo AJ, *et al.* Efficacy of Medical Therapies for Fistulizing Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. déc 2018;16(12):1879-92.

22. Jones JL, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Baidoo L, Devlin S, Melmed GY, *et al.* Effects of Concomitant Immunomodulator Therapy on Efficacy and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Crohn's Disease: A Meta-analysis of Placebo-controlled Trials. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. déc 2015;13(13):2233-2240.e1-2; quiz e177-178.

23. Zhu M, Xu X, Feng Q, Cui Z, Wang T, Yan Y, *et al.* Effectiveness of Infliximab on Deep Radiological Remission in Chinese Patients with Perianal Fistulizing Crohn's Disease. Dig Dis Sci. mai 2021;66(5):1658-68.

24. Bouguen G, Siproudhis L, Gizard E, Wallenhorst T, Billioud V, Bretagne JF, *et al.* Long-term Outcome of Perianal Fistulizing Crohn's Disease Treated With Infliximab. Clin Gastroenterol Hepatol. 1 août 2013;11(8):975-981.e4.

25. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. Am J Gastroenterol. avr 2018;113(4):481-517.

26. Steinhart AH, Panaccione R, Targownik L, Bressler B, Khanna R, Marshall JK, *et al.* Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Perianal Fistulizing Crohn's Disease: The Toronto Consensus. J Can Assoc Gastroenterol. déc 2018;1(4):141-54.

27. Strik AS, Löwenberg M, Buskens CJ, B Gecse K, I Ponsioen C, Bemelman WA, *et al.* Higher anti-TNF serum levels are associated with perianal fistula closure in Crohn's disease patients. Scand J Gastroenterol. avr 2019;54(4):453-8.

28. Plevris N, Jenkinson PW, Arnott ID, Jones GR, Lees CW. Higher anti-tumor necrosis factor levels are associated with perianal fistula healing and fistula closure in Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. janv 2020;32(1):32-7.

29. Davidov Y, Ungar B, Bar-Yoseph H, Carter D, Haj-Natour O, Yavzori M, *et al.* Association of Induction Infliximab Levels With Clinical Response in Perianal Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 1 mai 2017;11(5):549-55.

30. Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ, Czul F, Quintero MA, Agrawal D, *et al.* Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. avr 2017;45(7):933-40.

31. Gu B, Venkatesh K, Williams AJ, Ng W, Corte C, Gholamrezaei A, *et al.* Higher infliximab and adalimumab trough levels are associated with fistula healing in patients with fistulising perianal Crohn's disease. World J Gastroenterol. 21 juin 2022;28(23):2597-608.

32. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezand RA, *et al.* Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med. 6 mai 1999;340(18):1398-405.

33. Dewint P, Hansen BE, Verhey E, Oldenburg B, Hommes DW, Pierik M, *et al.* Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI). Gut. févr 2014;63(2):292-9.

34. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts P, *et al.* Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. Gut. juill 2009;58(7):940-8.

35. West RL, van der Woude CJ, Hansen BE, Felt-Bersma RJF, van Tilburg AJP, Drapers J a. G, *et al.* Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2004;20(11-12):1329-36.

36. Biemans VBC, van der Meulen - de Jong AE, van der Woude CJ, Löwenberg M, Dijkstra G, Oldenburg B, *et al.* Ustekinumab for Crohn's Disease: Results of the ICC Registry, a Nationwide Prospective Observational Cohort Study. J Crohns Colitis. janv 2020;14(1):33-45.

37. Chapuis-Biron C, Kirchgesner J, Pariente B, Bouhnik Y, Amiot A, Viennot S, *et al.* Ustekinumab for Perianal Crohn's Disease: The BioLAP Multicenter Study From the GETAID. Am J Gastroenterol. nov 2020;115(11):1812-20.

38. Attauabi M, Burisch J, Seidelin JB. Efficacy of ustekinumab for active perianal fistulizing Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of the current literature. Scand J Gastroenterol. janv 2021;56(1):53-8.

39. Glass J, Alsamman Y, Chittajallu P, Ahmed T, Fudman D. 26 USTEKINUMAB DOSE ESCALATION EFFECTIVE IN REAL-WORLD USE FOR LUMINAL AND PERIANAL CROHN'S DISEASE. Gastroenterology. 1 févr 2020;158(3):S123-4.

40. Feagan BG, Schwartz D, Danese S, Rubin DT, Lissoos TW, Xu J, *et al.* Efficacy of Vedolizumab in Fistulising Crohn's Disease: Exploratory Analyses of Data from GEMINI 2. J Crohns Colitis. avr 2018;12(5):621-6.

41. Schwartz DA, Peyrin-Biroulet L, Lasch K, Adsul S, Danese S. Efficacy and Safety of 2 Vedolizumab Intravenous Regimens for Perianal Fistulizing Crohn's Disease: ENTERPRISE Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 1 mai 2022;20(5):1059-1067.e9.

42. Chapuis-Biron C, Bourrier A, Nachury M, Nancey S, Bouhnik Y, Serrero M, *et al.* Vedolizumab for perianal Crohn's disease: a multicentre cohort study in 151 patients. Aliment Pharmacol Ther. avr 2020;51(7):719-27.

43. Herissay A, Siproudhis L, Le Balc'H E, L'Heritier AM, Dewitte M, Wallenhorst T, *et al.* Combined strategies following surgical drainage for perianal fistulizing Crohn's disease: failure rates and prognostic factors. Colorectal Dis. janv 2021;23(1):159-68.

44. Meima-van Praag EM, van Rijn KL, Wasmann KATGM, Snijder HJ, Stoker J, D'Haens GR, *et al.* Short-term anti-TNF therapy with surgical closure versus anti-TNF therapy in the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease (PISA-II): a patient preference randomised trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. juill 2022;7(7):617-26.

45. Sahnan K, Tozer PJ, Adegbola SO, Lee MJ, Heywood N, McNair AGK, *et al.* Developing a core outcome set for fistulising perianal Crohn's disease. Gut. févr 2019;68(2):226-38.

46. Bell SJ, Halligan S, Windsor ACJ, Williams AB, Wiesel P, Kamm MA. Response of fistulating Crohn's disease to infliximab treatment assessed by magnetic resonance imaging. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17(3):387-93.

47. Tozer P, Ng SC, Siddiqui MR, Plamondon S, Burling D, Gupta A, *et al.* Long-term MRI-guided combined anti-TNF-α and thiopurine therapy for Crohn's perianal fistulas. Inflamm Bowel Dis. oct 2012;18(10):1825-34.

48. Savoye-Collet C, Savoye G, Koning E, Dacher JN, Lerebours E. Fistulizing perianal Crohn's disease: contrast-enhanced magnetic resonance imaging assessment at 1 year on maintenance anti-TNF-alpha therapy. Inflamm Bowel Dis. août 2011;17(8):1751-8.

49. Chambaz M, Verdalle-Cazes M, Desprez C, Thomassin L, Charpentier C, Grigioni S, *et al.* Deep remission on magnetic resonance imaging impacts outcomes of perianal fistulizing Crohn's disease. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. mars 2019;51(3):358-63.

50. Thomassin L, Armengol-Debeir L, Charpentier C, Bridoux V, Koning E, Savoye G, *et al.* Magnetic resonance imaging may predict deep remission in patients with perianal fistulizing Crohn's disease. World J Gastroenterol. 21 juin 2017;23(23):4285-92.

51. Van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D, Coremans G, Aerden I, Noman M, *et al.* Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. Am J Gastroenterol. févr 2003;98(2):332-9.

52. Schwandner O. Stem cell injection for complex anal fistula in Crohn's disease: A single-center experience. World J Gastroenterol. 28 juin 2021;27(24):3643-53.

53. Cabalzar-Wondberg D, Turina M, Biedermann L, Rogler G, Schreiner P. Allogeneic expanded adipose-derived mesenchymal stem cell therapy for perianal fistulas in Crohn's disease: A case series. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. juin 2021;23(6):1444-50.

54. Furukawa S, Mizushima T, Nakaya R, Shibata M, Yamaguchi T, Watanabe K, *et al*. Darvadstrocel for complex perianal fistulas in Japanese adults with Crohn's disease: a phase 3 study. J Crohns Colitis. 23 sept 2022;jjac144.

ABRÉVIATIONS

LAP : Lésion ano-périnéales

MC : Maladie de Crohn

IFX : Infliximab

ADA : Adalimumab

TNF : Tumor Necrosis Factor

GETAID : Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif

CSM : Cellule Souches Mésenchymateuses

5

Les cinq points forts

- Les LAP ont une incidence élevée dans la maladie de Crohn et peuvent être responsables de séquelles fonctionnelles.
- Les anti-TNF alpha restent le traitement de première intention des LAP de Crohn.
- Les résultats de la plupart des techniques d'obturation chirurgicale des fistules de Crohn sont souvent décevants.
- L'injection de cellules souches dans les fistules de Crohn est une technique innovante et prometteuse.
- La cicatrisation des fistules en IRM est l'objectif thérapeutique théorique.

Nutrition et MICI : quoi de neuf ?

Xavier HÉBUTERNE

CHU de Nice et Université Côte d'Azur - Service de Gastro-entérologie et Nutrition Clinique, Hôpital de l'Archet 2, 06202 - Nice Cedex 03, France

Hebuterne.x@chu-nice.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les liens entre alimentation, microbiote et MICI
- Connaître les régimes alimentaires à conseiller ou à contre-indiquer
- Connaître les situations cliniques justifiant une prise en charge nutritionnelle
- Connaître les modalités de support nutritionnel

LIENS D'INTÉRÊT

Recherches cliniques : Abbvie, Abivax, Alphasigma, Arena, Gilead, Eli Lilly, Enterome, Fresenius-Kabi, Janssen, InDex Pharmaceuticals, Pfizer, Prometheus Biosciences, Sangamo, Takeda, Theravance

Advisory Boards : Abbvie, Abivax, Boeringher Ingelheim, Celltrion, Fresenius-Kabi, Galapagos, Janssen, Nestlé Health Sciences, Nordic Pharma, Viatris

Cours, formations : Abbvie, Amgen, Celltrion, Fresenius-Kabi, Janssen, MSD, Nordic Pharma, Nestlé Health Sciences, Nutricia, Pfizer, Tillots, Takeda, Viatris.

MOTS-CLÉS

Nutrition, Crohn, RC

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

L'augmentation considérable de l'incidence des MICI, surtout dans les pays en voie d'industrialisation et chez les enfants, est expliquée par l'existence de facteurs environnementaux qui favorisent la survenue d'une maladie de Crohn (MC) ou d'une recto-colite hémorragique (RCH) sur un terrain génétiquement prédisposé (1,2). Les MICI sont des maladies multifactorielles qui apparaissent chez des individus qui ont un risque génétique (facteur de susceptibilité) de développer une réponse inflammatoire inappropriée contre les bactéries de l'intestin (microbiote). Au centre de la physiopathologie des MICI, se trouve une barrière intestinale altérée avec un système immunitaire suractivé. Il est fort probable que cette réponse inflammatoire soit provoquée par différents facteurs exogènes. Parmi ces facteurs, l'alimentation est au premier plan. De nombreuses études épidémiologiques ont permis de démontrer que certains aliments sont associés à un risque plus élevé de MICI et que d'autres sont associés à un risque plus faible. Le concept d'alimentation anti-inflammatoire est maintenant mis en avant et il s'applique, certes aux MICI, mais également à d'autres maladies inflammatoires chroniques rhumatologiques ou dermatologiques.

Quel est le rôle des aliments dans la survenue d'une MICI ?

Les études de cohortes ont ainsi démontré qu'une alimentation riche en fruits et légumes et en acides gras n-3 provenant des poissons est associée à un risque plus faible de MICI (3). À l'inverse, une alimentation plus riche en viande rouge, en sucre, boissons sucrées et confiseries et une consommation basse en légumes et légumineuses est associée à un risque plus élevé de MICI (4,5). Plus que le type d'aliment, il semble que le risque de survenue d'une MICI soit associé à la typologie alimentaire. Ainsi, dans l'étude de Racine *et al.* (4), le risque de développer une RCH augmentait chez les personnes qui avaient une consommation élevée en sucre, boissons sucrées et confiseries associée à une consommation basse en légumes et légumineuses ; à l'inverse, il n'augmentait pas chez les sujets dont la consommation élevée en sucre, boissons sucrées et confiseries, était associée à une consommation élevée en légumes, légumineuses et en fruits. L'étude d'Ananthakrishnan *et al.* (5) suggère que la typologie alimentaire de l'adolescence pourrait influencer le risque de développer une MICI à l'âge adulte. En 1997,

FMC HGE : Organisme certifié Qualiopi pour la catégorie "actions de formation"

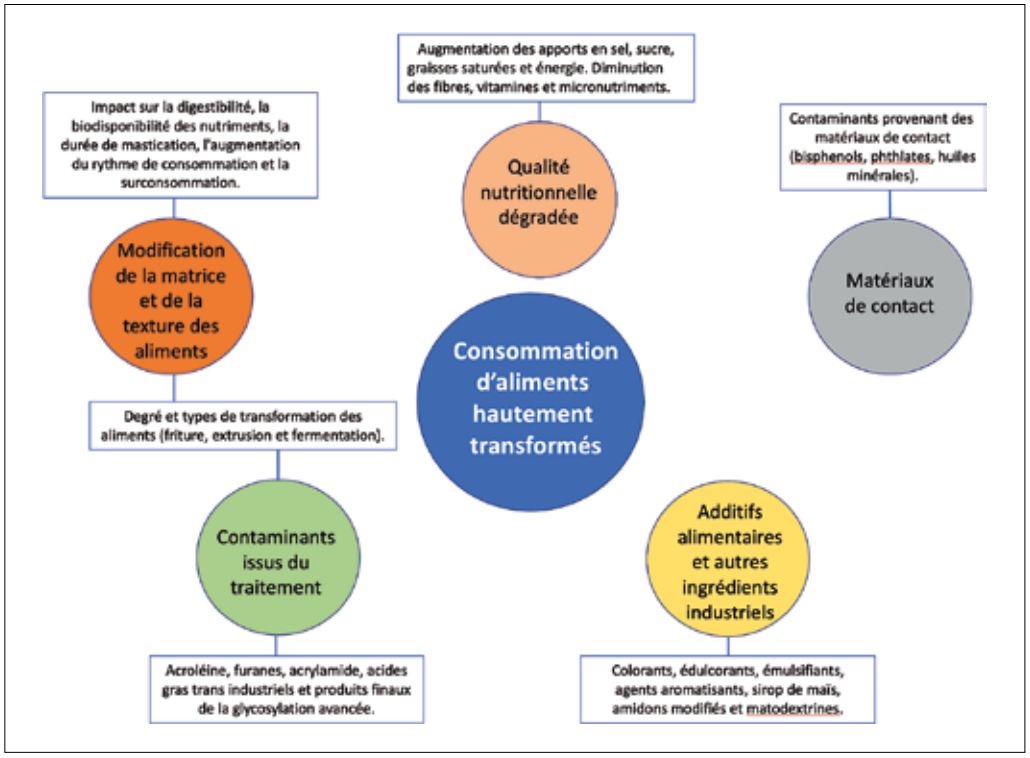
40,5 % des 116 686 femmes qui participaient à la *Nurses' Health Study* ont renvoyé un questionnaire détaillé concernant leur alimentation à l'âge de 13 à 17 ans. Elles étaient à ce moment âgées de 35 à 51 ans et indemnes de MICI. En 2011 (763 229 personnes/année), 70 cas incidents de MC et 103 de RCH ont été déclarés. Le risque de développer une MICI était significativement réduit dans le groupe de femmes qui avaient eu l'alimentation la plus prudente pendant l'adolescence, c'est-à-dire la plus riche en fruits et légumes et en poisson (pour le 4e quartile : RR = 0,47 ; IC 95 % : 0,23-0,98, P = 0,04). Une très belle étude a montré que chez des patients ayant eu une coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale et indemnes de pochite, la consommation de fruits était associée à des modifications favorables du microbiote et à un moindre risque de développer une pochite au cours du suivi (6).

Plus récemment, le rôle possible d'additifs alimentaires a été évoqué et le concept d'aliments hautement transformés (AHT) a été créé. Les AHT se définissent par opposition aux aliments frais et à ceux qui sont modifiés par des procédés comme le retrait des parties non comestibles, le séchage, le concassage, le broyage, la pasteurisation, la réfrigération, la congélation ou l'emballage sous vide. Aucun de ces produits ne comporte de substances ajoutées. On retrouve par exemple les fruits, les légumes et les légumineuses frais, séchés ou congelés, la viande coupée et emballée, le poisson frais, le lait pasteurisé, le yogourt nature, les œufs, le riz, le maïs, les pâtes. À l'inverse, les AHT sont fabriqués industriellement et enrichis avec des additifs (stabilisants, conservateurs, épaississants, émulsifiants, exhausteurs de goût, colorants) à des fins gustatives, technologiques ou cosmétiques. Ces produits sont consommés sous forme de collations, desserts ou plats cuisinés : confiseries, biscuits, gâteaux, crèmes glacées, boissons sucrées (sodas), produits laitiers sucrés, pains industriels, plats préparés, pépites (*nuggets*) de volaille ou de poisson, *hot-dogs* et autres produits à base de viande reconstitués, soupes en briques, céréales du petit-déjeuner, édulcorants artificiels, etc. Ils sont riches en acides gras saturés, sucres, sodium et pauvres en fibres alimentaires. La consommation des AHT a considérablement augmenté au cours des dernières décennies, plus particulièrement dans les pays industrialisés. En France, les AHT contribuent à plus de 30 % de nos apports énergétiques quotidiens ; ce chiffre dépasse 55 % aux USA et en Grande-Bretagne (7). Les AHT sont associés à un déséquilibre alimentaire et sont accusés d'avoir un effet négatif sur la santé. Les mécanismes qui pourraient favoriser ces effets négatifs sont résumés dans la **figure 1**. Une augmentation de 10 % de la quantité d'AHT serait associée à une augmentation de 11 % de cancers (8) et ils seraient associés au syndrome de l'intestin irritable (9) mais aussi à de nombreuses autres maladies non transmissibles dont l'obésité, le syndrome métabolique, le diabète de type 2, les affections cardio-vasculaires, la dépression, etc. (7).

Un très beau travail expérimental réalisé chez des souris KO pour l'IL10 montre que l'enrichissement de leur eau de boisson par des petites quantités (1 %) d'additifs alimentaires courants de l'alimentation comme le carboxyméthylcellulose et le polysorbate-80, réduit la couche de mucus protectrice de l'intestin, favorise la survenue de lésions inflammatoires et modifie considérablement le microbiote (10). La même équipe vient de publier, chez l'Homme, des résultats qui vont dans le même sens (11). Seize volontaires sains ont reçu une alimentation sans additifs puis ont été randomisés pour recevoir ou non 15 g/j de carboxymethylcellulose pendant 11 jours. Le carboxymethylcellulose a entraîné un inconfort intestinal postprandial et a profondément réduit la diversité du microbiote intestinal des sujets qui en avaient consommé. D'importantes anomalies du métabolome avec notamment un appauvrissement en certains acides gras à chaînes courtes et en certains acides aminés ont également été observées. Chez deux sujets, une colonisation de la couche de mucus par des bactéries du microbiote a été observée à la suite de la consommation de carboxymethylcellulose.

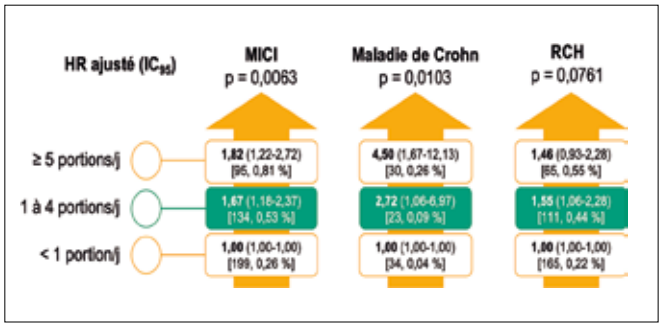
Les études de cohortes historiques n'avaient pas évalué la quantité d'AHT consommée par les participants. Lo *et al.* ont réévalué les questionnaires alimentaires de trois grandes cohortes américaines : la *Nurses' Health Study* (1986–2014), la *Nurses' Health Study II* (1991–2017), et la *Health Professionals Follow-up Study* (1986–2012) (12). Une table validée (classification NOVA) permettait

Figure 1 : mécanismes favorisant la toxicité des aliments hautement transformés (adapté d'après 7)



de calculer rétrospectivement la quantité d'AHT consommée. Dans le plus haut quartile, le risque de maladie de MC était de 1,70 (IC 95 % : 1,23-2,35), celui de RCH était de 1,20 (IC 95 % : 0,91-1,58). Cependant, le caractère rétrospectif du calcul d'un score d'AHT à partir de questionnaires non construits pour cet usage limite l'intérêt de cette étude. Par ailleurs, ces cohortes de professionnels de santé américains ne reflètent pas l'alimentation d'autres populations où l'incidence des MICI est en constante augmentation. Dans une très belle étude, Narula *et al*. ont récemment évalué l'impact de la consommation d'AHT chez 116 087 personnes provenant de 21 pays : Argentine, Bangladesh, Brésil, Canada, Chili, Chine, Colombie, Inde, Iran, Malaisie, Palestine, Pakistan, Philippines, Pologne, Afrique du Sud, Arabie Saoudite, Suède, Tanzanie, Turquie, Emirats Arabes Unis et Zimbabwe, participant à la cohorte PURE (*Prospective Urban Rural Epidemiology*) (13). Le suivi médian était de 9,7 ans et 467 cas incidents de MICI (90 MC et 377 RCH) ont été observés. Les sujets qui consommaient une à quatre portions d'AHT avaient un risque significativement plus élevé que ceux qui n'en consommaient pas ; celui-ci était encore plus important au-delà de cinq portions par jour (**figure 2**).

Figure 2 : risque relatif de déclarer une MICI dans une cohorte de 116 087 personnes en fonction de la quantité d'aliments hautement transformés consommée (d'après 13)



Dans cette étude, la viande blanche, la viande rouge non transformée, les produits laitiers, les féculents, les fruits, les légumes et les légumineuses n'ont pas été associés au développement des MICI, ce qui suggère que ce n'est peut-être pas l'aliment lui-même qui confère le risque de développer une MICI, mais plutôt la façon dont l'aliment est transformé ou ultra-transformé.

Quels « régimes » pour nos malades ?

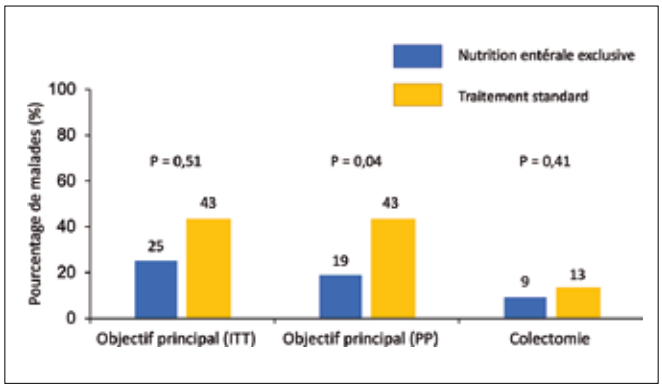
La nutrition entérale exclusive

L'efficacité de la nutrition entérale exclusive (NEE) au cours de la MC, n'est plus à démontrer. La NEE est le traitement de premier choix pour une MC luminale active chez l'enfant. Plusieurs méta-analyses basées sur des études pédiatriques et combinant des études chez l'adulte et l'enfant ont démontré que la NEE est aussi efficace qu'une corticothérapie systémique comme traitement d'induction (14), en permettant d'éviter les effets secondaires de la corticothérapie. Des études récentes ont confirmé que le traitement par NEE permet d'obtenir une cicatrisation complète de la muqueuse (15,16).

En plus de l'effet sur la croissance chez l'enfant, la NEE diminue l'inflammation et ainsi les symptômes cliniques en quelques jours permettant ainsi un taux d'acceptation et de compliance très élevé en milieu pédiatrique malgré le fait que ce traitement nutritionnel consiste en une alimentation exclusivement à base d'un mélange nutritif industriel. Il a été démontré que la prise *per os* était aussi efficace qu'une NE par sonde nasogastrique (17). Différents produits ont été utilisés (polymérique, semi-élémentaire et élémentaire) avec une efficacité similaire. Cela indique très clairement qu'une grande partie de l'effet thérapeutique anti-inflammatoire repose sur l'arrêt total de toute alimentation diversifiée excluant ainsi des aliments ou constituants alimentaires potentiellement pro-inflammatoires. Le rôle de la NEE dans le contrôle de l'inflammation est particulièrement bien démontré dans une étude réalisée chez des patients qui présentaient une sténose inflammatoire de l'intestin grêle, objectivée sur un scanner. Après mise en NEE les patients avaient deux autres scanners à la quatrième et à la douzième semaine. Ils objectivaient une réduction très nette de l'épaisseur de la paroi intestinale. Certains patients ont pu éviter ainsi la chirurgie (18). Il également a été montré, chez des patients avec une MC compliquée fistulisante ou sténosante, qu'une NEE préopératoire d'une durée moyenne de six semaines permettait de réduire les complications post-opératoires de manière très significative et en particulier les collections post-opératoires [OR 9,1 ; IC 95 % : 1,7-167,9, P = 0,036] (19).

Un travail récent suggère que la NEE pourrait également être efficace dans la RCH (20). Dans cette étude randomisée, une équipe de New Delhi a comparé, chez des malades hospitalisés pour une colite aiguë grave, le traitement standard (corticothérapie intraveineuse et thromboprophylaxie) avec une alimentation orale standard à ce même traitement standard associé à sept jours de NEE semi-élémentaire. L'objectif principal de l'étude était l'échec de la corticothérapie au septième jour. En intention de traiter, l'échec de la corticothérapie s'est produit chez 8/32 (25 %) patients en NEE, contre 13/30 (43 %) des patients du groupe contrôle (P = 0,051). En per protocole (c'est-à-dire en excluant les cinq patients qui n'ont pas toléré la NEE), l'échec de la corticothérapie est survenu chez 5/27 (19 %) des patients en NEE, contre 13/30 (43 %) des patients du groupe contrôle (P = 0,04) (**figure 3**). Le nombre de colectomies était identique dans les deux groupes mais l'effectif était insuffisant pour espérer voir apparaître une différence sur ce paramètre.

Figure 3 : Effets d'une nutrition entérale exclusive de 7 jours sur le taux d'échec de la corticothérapie et la colectomie de malades hospitalisés pour une colite aiguë grave. Adapté d'après Sahu *et al*. (18)



La nutrition parentérale exclusive

Longtemps utilisée pour une « mise au repos du tube digestif », la nutrition parentérale n'a, en dehors de situations particulières, plus sa place dans le traitement des MICI. En effet, le risque de complications (infection de cathéters, thrombose veineuse, complication hépatique, etc.) la fait réserver aux occlusions chroniques avec intolérance alimentaire, au syndrome d'intestin grêle court, aux fistules digestives hautes à haut débit et enfin, aux rares échecs de la nutrition entérale bien conduite. Dans tous les autres cas, mettre un patient en nutrition parentérale, alors qu'une prise en charge orale ou entérale est possible, est une erreur médicale. Si la nutrition parentérale doit être prolongée au-delà de 12 semaines, le malade doit obligatoirement être confié à un centre labellisé (liste consultable sur le site de la Haute Autorité de Santé). Chez ces malades compliqués la nutrition parentérale est utilisée dans les semaines qui précèdent la chirurgie pour, d'une part améliorer un état nutritionnel souvent catastrophique, d'autre part tenter de réduire les phénomènes inflammatoires digestifs afin de faciliter le geste chirurgical.

Le régime sans résidu

Le régime sans résidu a longtemps été le seul régime proposé aux patients. Il consiste à réduire les fibres insolubles pendant un temps court en cas de poussée inflammatoire sévère pour améliorer les symptômes. La réintroduction des fruits et légumes se fait au bout de deux à trois semaines de manière progressive en adaptant de la texture. Il faut bien expliquer aux patients que ce régime a un effet sur les symptômes mais en aucun cas sur l'inflammation digestive. Il s'agit donc d'un régime temporaire et une prolongation de ce régime au-delà de 3 à 4 semaines n'est pas justifiée car il est monotone et risque d'induire des carences. Certains patients qui présentent une ou plusieurs sténoses digestives sont obligés d'adapter la texture de leur alimentation afin d'éviter les épisodes sub-occlusifs. Il est important d'interroger les patients sur ce point et dans ce cas, essayer de lever la sténose, par un geste endoscopique ou chirurgical pour permettre le retour à une alimentation plus diversifiée.

Le Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED)

Proposé par Levine *et al.* (21), il repose sur ce principe de l'éviction d'aliments potentiellement pro-inflammatoires. Tout AHT est exclu et le régime est basé sur l'utilisation d'aliments supposés anti-inflammatoires (les œufs, le blanc de poulet, le poisson maigre, des pommes de terre cuites et refroidies, du riz blanc, des condiments et quelques fruits) en complément du Modulen IBD® (Nestlé Health Sciences, Issy-lès-Moulineaux, France) qui couvre 50 % des besoins énergétiques. Le CDED associé au Modulen IBD® a été comparé au Modulen IBD® en exclusif chez des enfants et des adolescents. Le régime CDED était mieux accepté et toléré que le Modulen IBD® en exclusif et l'efficacité thérapeutique était comparable entre les deux bras. Ces résultats viennent d'être confirmés chez l'adulte au cours d'une étude ouverte (22). Des études randomisées de grande ampleur sont nécessaires et certaines sont en cours (essai PARADISE : NCT05284136).

Le specific carbohydrate diet

Il s'agit d'un régime qui élimine les céréales (blé, orge, maïs et riz), le sucre sauf du miel et les produits laitiers à l'exception de yaourts fermentés. Il a été récemment testé chez des enfants. Après 12 semaines de régime, 10 des 18 patients étaient en rémission avec un net avantage pour les patients recevant le régime le plus restrictif (23). En revanche, au cours d'une étude chez des adultes atteints d'une MC, ce régime ne se montrait pas supérieur à une alimentation méditerranéenne bien moins contraignante (24).

Le régime CD TREAT

Une approche différente a été choisie par une équipe écossaise avec le régime CD TREAT. L'idée était de créer une alimentation solide qui ressemble parfaitement à la composition du Modulen IBD®. Ce traitement nutritionnel a été proposé à 22 individus sains le comparant à la NEE. L'acceptabilité du CD TREAT a été supérieure à celle de la NEE ; l'analyse du microbiote caractérisé par une modification profonde sous NEE montrait un effet comparable après un cycle de CD TREAT. Des études métabolomiques et métagénomiques ont montré des profils identiques (25). Les résultats en termes d'efficacité sont à ce stade ininterprétables car basés sur seulement quelques patients.

Le régime pauvre en FODMAPS

Le régime pauvre en FODMAPs [F = Fermentescibles ; O = Oligosaccharides (fructanes et galacto-oligosaccharides ou GOS) ; D = Disaccharides (lactose) ; M = Monosaccharides (fructose en excès du glucose) ; A = And ; P = Polyols (sorbitol, mannitol, xylitol et maltitol)] dont l'intérêt est démontré dans le syndrome de l'intestin irritable a également été étudié au cours des MICI. Il limite les aliments contenant des glucides ou sucres que l'on dit « fermentescibles ». Ces glucides sont faiblement absorbés par l'intestin grêle. Cela produit des substances qui arrivent rapidement dans le côlon et sont dégradées par le microbiote. Cette fermentation colique rapide peut provoquer des ballonnements, des gaz et des douleurs abdominales. Les aliments concernés sont par exemple la banane, le pamplemousse, les carottes, les haricots verts, les pommes de terre, le riz, l'avoine, le sarrasin, le lait sans lactose, les fromages à pâte dure, l'huile d'olive… Dans certains cas, la réduction de la quantité d'aliments riches en FODMAPs améliore les symptômes (26). Un essai contrôlé randomisé comparant un régime pauvre en FODMAPs à un régime normal chez 52 malades ayant une MICI en rémission et des symptômes fonctionnels invalidants selon la classification de Rome III pour le ballonnement et la diarrhée, a été récemment publié (27). Le suivi du régime était évalué par des questionnaires quotidiens. Après quatre semaines, la proportion de malades se disant améliorés selon leur propre évaluation des symptômes était plus élevée dans le bras régime pauvre en FODMAPs. Le score total IBS-SSS *(Irritable Bowel Syndrome - Symptom Severity Score)* diminuait de manière plus importante dans le bras « régime » que chez les témoins, sans atteindre un seuil significatif. Par contre, les taux de calprotectine fécale et de CRP, ainsi que la composition du microbiote, n'étaient pas différents entre les deux groupes à la semaine quatre. Ce type de régime semble donc agir plus sur les symptômes que sur l'inflammation. Il peut être utile aux patients mais le mettre en place efficacement est très complexe et peut entraîner des carences, il est nécessaire de consulter un(e) diététicien(ne) spécialisé(e) dans ce domaine.

Le régime paléolithique

Il repose sur le principe que le tube digestif humain n'a pas eu le temps de s'adapter à une alimentation moderne. Ce régime consiste en un retour à une alimentation ancestrale pour

« *régénérer la paroi de l'intestin et ainsi réguler les processus pathologiques dans l'organisme* ». Il est prôné dans plus de cent maladies différentes ! La méthode est donc « sans gluten et sans caséine » et préconise du frais, du cru et des cuissons douces. Il s'agit d'un régime contraignant, il entraîne souvent une perte de poids accompagnée d'une dénutrition aux effets délétères sur une MICI, des risques de carence (vitamine D), des changements très importants dans les habitudes alimentaires avec des consignes très contraignantes, en plus des contraintes de la maladie, il limite la vie sociale (sortie au restaurant, invitation, repas en famille) et est ainsi très difficile à maintenir, il nécessite de cuisiner « maison » donc d'être disponible et de ne pas être trop fatigué. La consommation d'aliments crus expose les patients à des intoxications alimentaires et enfin c'est un régime coûteux. Il n'existe aucune preuve scientifique de son intérêt et doit donc être déconseillé.

Le régime sans gluten (RSG)

Dans une enquête réalisée aux USA chez 1 647 patients participant à la CCFA *Partners longitudinal, Internet-based cohort*, 314 (19,1 %) déclaraient avoir testé un RSG ; 135 (8,2 %) déclaraient être sous RSG au moment de l'étude. Un diagnostic de maladie cœliaque avait été posé chez 0,6 % des patients et un diagnostic d'hypersensibilité au gluten chez 4,9 % d'entre eux. Chez les patients sous RSG, 65,6 % des patients notaient une amélioration de leurs symptômes et 38,3 % disaient avoir moins de poussées ou des poussées moins sévères (28). À partir d'une vaste cohorte suisse très bien suivie, les auteurs ont adressé un questionnaire aux patients sur leurs habitudes alimentaires. Chez les 1 254 patients qui ont répondu, 4,1 % suivaient un régime végétarien et 4,7 % un RSG. Sur le plan évolutif, aucun élément dans l'évolution de la maladie n'était amélioré par ce type de régimes : il n'y avait pas de diminution du recours à la chirurgie, pas d'amélioration de l'activité clinique, pas de diminution du recours à l'hospitalisation. Inversement, les scores de dépression et d'anxiété étaient significativement plus élevés sous ces deux types de régimes (29). Un travail épidémiologique récent s'est posé la question du risque de développer une MICI en fonction de sa consommation de gluten. Pas moins de 208 070 participants des trois cohortes suivantes, *Nurses' Health Study* (1986–2016), *Nurses' Health Study* II (1991–2017) et *Health Professionals Follow-up Study* (1986–2016) sans MICI ni maladie cæliaque au départ ont participé à ce travail. Au cours d'un suivi moyen de 15,7 ans, 346 MC et 456 RCH ont été diagnostiquées. Dans les plus hauts quintiles de consommation de gluten, les risques relatifs de développer une MICI étaient de : 1,16 (IC 95 %, 0,82-1,64 ; P = 0,41) pour la maladie de Crohn et 1,04 (IC 95 %, 0,75-1,44 ; P = 0,64) pour la RCH (30). Il n'y a donc aucun argument pour conseiller un régime sans gluten à nos patients.

Le jeûne thérapeutique

Depuis des millénaires, la restriction alimentaire temporaire est pratiquée pour des raisons religieuses, culturelles, dans un but de purification du corps et de l'esprit ou de pénitence. Depuis le début des années 2000, le jeûne intermittent et différents régimes restrictifs ont fait l'objet d'un engouement auprès du grand public. Certains travaux scientifiques réalisés chez l'animal ont contribué à suggérer que ces régimes pourraient participer au traitement des cancers. L'Institut National du Cancer par l'intermédiaire du réseau national alimentation et cancer recherche (NACRE) a publié un rapport qui, en l'état actuel des connaissances, recommande de ne pas pratiquer de jeûne ou de régime restrictif au cours de la prise en charge d'un cancer (pas de preuve d'efficacité chez les malades, risque d'aggravation de la dénutrition) (31). Des études réalisées chez l'animal ont montré qu'une restriction calorique intermittente pourrait avoir des propriétés anti-inflammatoires. Durant les périodes de jeûne (dès 10 à 14 heures de restriction énergétique), les corps cétoniques, utilisés comme carburant, régulent l'expression et l'activité de nombreuses protéines et molécules pro- ou anti-inflammatoires (32). Comme au cours du cancer, il n'y a pas de preuve scientifique de l'intérêt de ce type de restriction au cours des MICI et le risque d'aggravation d'une dénutrition, déjà bien présente chez nos patients, est réel. En attendant les résultats d'études sérieuses sur le sujet, il est important de mettre en garde nos patients contre de telles pratiques.

Quelle place pour les compléments alimentaires ?

De multiples compléments alimentaires aux allégations souvent alléchantes sont disponibles dans les pharmacies et sur internet. Il est parfois tentant pour un patient atteint d'une maladie chronique comme une MICI d'essayer un produit miracle pour quelques dizaines d'euros (parfois plus). Nous ne pourrons pas, dans ce paragraphe, aborder tous les types de compléments alimentaires que nos patients pourront rencontrer. On sait qu'ils ont en commun une hypothèse physiopathologique souvent simple et alléchante (renforcer l'immunité, renforcer la barrière intestinale, etc.) et, très souvent, l'absence de données cliniques.

On sait qu'une alimentation riche en huile de poisson (les acides gras oméga 3) est associée à un risque réduit de développer une MICI. La tentation était grande de proposer une supplémentation en oméga 3 chez les malades atteints de MICI. Quelques études ouvertes semblant montrer un bénéfice, une étude randomisée de phase 2, utilisant des capsules d'EPA à libération entérale (pour en améliorer la tolérance) chez des patients en rémission de leur MC, a été mise en place. Ses résultats étaient en faveur d'une efficacité de ce traitement (33). Malheureusement, l'étude de phase 3, réalisée chez plusieurs centaines de malades porteurs d'une MC en rémission, en Europe et aux USA, n'a pas permis de montrer de réduction des poussées chez les malades à qui on avait enrichi l'alimentation avec des huiles de poissons (34).

De très nombreux compléments alimentaires, notamment à base de plantes, sont supposés agir contre l'inflammation et sont proposés aux malades par divers moyens notamment internet. Très peu ont fait l'objet d'études démontrant leur efficacité et leur innocuité (35). La curcumine, très à la mode et prônée efficace dans de très nombreuses maladies, a fait l'objet d'études prometteuses dans la RCH (36). Cependant, dans une étude multicentrique récente, nous avons démontré qu'une supplémentation en curcumine ne réduisait pas le risque de récidive endoscopique six mois après résection iléo-colique droite chez des patients atteints de MC traités

par azathioprine (37). Dans une autre étude, une plante médicinale traditionnelle chinoise, le qing-dai (*indigo naturalis*), vient d'être testée dans la RCH. Elle semble efficace, mais près de 20 % des patients ont développé des anomalies biologiques hépatiques et l'essai a été stoppé prématurément car un patient a développé une hypertension artérielle pulmonaire (38). La prise systématique et prolongée de compléments alimentaires peut être dangereuse et n'est pas recommandée.

La question de l'intérêt de la prise de probiotiques se pose également souvent. Il existe de très nombreux produits de qualité très variable. Les probiotiques actuels n'ont aucun intérêt démontré dans la MC. Certains probiotiques comme le VSL 3 ou E.coli Nissle 1917, ont montré leur intérêt dans la RCH et la pochite au cours de la poussée et en prévention des récidives (39) et peuvent être proposés, mais il s'agit d'études anciennes à la méthodologie discutable.

Concernant les vitamines et les micronutriments, seule une carence confirmée par un bilan sanguin justifie une supplémentation. Au cours des MICI, la recherche systématique de carences en vitamines B9, B12 et D et en fer, voire en zinc chez les malades qui présentent une diarrhée importante semble justifiée. La vitamine D possède d'importantes propriétés immunomodulatrices, qui suggèrent un effet bénéfique au cours de la MC. Un taux bas de vitamine D est associé à un risque plus élevé de développer une MC. Chez les patients porteurs de MICI, une insuffisance en vitamine D est fréquente et semble associée à une maladie plus active (40).

Que faire et que dire à nos patients ?

La NEE garde toute sa place au cours des MICI et il faut savoir l'utiliser dans certaines situations : maladie luminale active chez l'enfant, abcès, sténose, période préopératoire et peut-être aussi au cours des colites aiguës graves. Elle pourrait être associée à des régimes anti-inflammatoires, voire même remplacée par ces régimes, mais des études sont encore nécessaires pour confirmer leur intérêt.

Dans tous les cas, la prise en charge d'une MICI doit intégrer le problème de l'alimentation. Dans un premier temps, il faut savoir quel est le mode alimentaire de son (sa) patient(e) afin de dépister d'éventuelles erreurs. Les principales erreurs alimentaires que l'on rencontre chez les malades sont la prolongation d'un régime sans résidu après une poussée de la maladie, l'élimination systématique d'aliments tels que le gluten, le lactose, les fruits et légumes, voire la viande, dans l'espoir de prévenir une poussée, le régime sans sel strict au cours d'une corticothérapie alors qu'il aurait été préférable d'augmenter les protéines et de réduire les graisses, la prise de compléments alimentaires au long cours et les régimes anti-inflammatoires pris sans accompagnement. Le médecin doit aborder le sujet de l'alimentation dès la première consultation. Il doit être proactif et ne pas attendre que son malade lui en parle et lui annonce qu'il suit tel ou tel régime découvert sur internet ou grâce aux conseils d'amis. Il faut essayer d'en savoir plus sur ce que le patient mange afin de l'accompagner dans un éventuel changement des habitudes alimentaires. Il faut prodiguer des conseils de bon sens et les personnaliser. L'imprimé type au logo du service ou du cabinet avec le « *régime type MICI* » n'existe pas, il faut l'expliquer au malade qui bien souvent l'attend. Il faut privilégier une alimentation plaisir plutôt qu'une alimentation sanction en adaptant les conseils à l'état digestif (poussée, stomie, grêle court, rémission, ...) et aux préférences du patient. Il est possible de s'aider d'outils (livret, fiches, etc.). Il est aussi très souvent utile, voire indispensable, d'orienter le patient vers des ateliers diététiques, une consultation diététique, un programme d'éducation thérapeutique ou vers des sites internet où l'information est validée (MICI Connect par exemple). Il faut également peser le malade à chaque consultation et détecter les carences (fer, Vit B9, Vit B12, Vit D, Zinc).

Des témoignages de patients suggèrent qu'une modification du mode d'alimentation et plus généralement de leur mode de vie leur ont permis de mieux gérer leur maladie (41). Des auteurs, à l'issue d'une analyse exhaustive de la littérature ont proposé une pyramide alimentaire anti-inflammatoire (42) et l'*International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases* (IOIBD) a émis des recommandations pour une alimentation plus saine (43). La société européenne de nutrition clinique et métabolisme (ESPEN) vient d'actualiser ses recommandations qui vont également dans ce sens et qui sont maintenant disponibles (44).

Le concept de « *healthy diet* » repose sur quatre piliers :

1. Privilégier les produits frais : fruits et légumes de saison en évitant les produits industriels, les plats tout prêts trop salés et sucrés avec de nombreux additifs alimentaires.
2. Préférer le poisson (sardine, maquereau, thon, saumon, cabillaud, ...), les fruits de mer (crabe, crevettes, moules, ...) et la viande blanche, limiter la viande rouge (une à deux fois par semaine).
3. Cuisiner maison. Privilégier les cuissons à la vapeur, au four ou à la planche. Limiter le sel et les matières grasses pour la cuisson. Utiliser de l'huile d'olive.
4. Adopter le végétal : certaines protéines végétales peuvent remplacer les protéines animales (graines de courges, avoine, tofu, soja, ...).

Le mode de vie « *healthy* » consiste également à faire régulièrement de l'activité physique, ce qui est bénéfique sur l'inflammation, à ne pas fumer et ne boire de l'alcool que très modérément.

Longtemps parent pauvre de la prise en charge des MICI, la prise en charge nutritionnelle a une place indiscutable dans notre stratégie thérapeutique. La NEE ou les régimes d'exclusions stricts sont parfois proposés dans des situations particulières à la place ou en association aux traitements classiques ou biologiques. Les conseils alimentaires idéalement donnés par un diététicien sont nécessaires et limitent les erreurs alimentaires des patients. Parmi les conseils diététiques de bon sens que nous pouvons donner à nos patients, il pourrait être utile de proposer une « alimentation santé », en privilégiant les produits frais, peu modifiés et cuisinés maison : le marché plutôt que le supermarché en quelque sorte !

Références

1. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, *et al*. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet 2018;23:2769-78.
2. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, *et al*. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. Gastroenterology. 2022;162:1147-59.
3. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, *et al.* ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. Clin Nutr. 2017;36:321-7
4. Racine A, Carbonnel F, Chan SS, *et al.* Dietary Patterns and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Europe: Results from the EPIC Study. Inflamm Bowel Dis. 2016;22:345-54
5. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Song M, *et al*. High School Diet and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Inflamm Bowel Dis. 2015;21:2311-9.
6. Godny L, Maharshak N, Reshef L, *et al.* Fruit Consumption is Associated with Alterations in Microbial Composition and Lower Rates of Pouchitis. J Crohns Colitis. 2019 Sep 27;13(10):1265-1272.
7. Srour B, Kordahi M, Bonazzi E, Deschasaux-Tanguy M, Touvier M, Chassaing B. Ultra-processed foods and human health: from epidemiological evidence to mechanistic insights. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022
8. Fiolet T, Srour B, Sellem L, *et al*. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. BMJ 2018;14 :360:k322.
9. Schnabel L, Buscail C, Sabate JM, *et al*. Association Between Ultra-Processed Food Consumption and Functional Gastrointestinal Disorders: Results From the French NutriNet-Santé Cohort. Am J Gastroenterol. 2018;113:1217-28.
10. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, *et al*. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. Nature. 2015;519:92-6.
11. Chassaing B, Compher C, Bonhomme B, *et al.* Randomized Controlled-Feeding Study of Dietary Emulsifier Carboxymethylcellulose Reveals Detrimental Impacts on the Gut Microbiota and Metabolome. Gastroenterology 2022;162:743-56.
12. Lo CH, Khandpur N, Rossato SL, *et al.* Ultra-processed Foods and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Prospective Cohort Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;S1542-3565(21)00911-3
13. Narula N, Wong ECL, Dehghan M, *et al.* Association of ultra-processed food intake with risk of inflammatory bowel disease: prospective cohort study. BMJ. 2021 Jul 14;374:n1554.
14. Narula N, Dhillon A, Zhang D, *et al.* Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Apr 1;4(4):CD000542. doi: 10.1002/14651858. CD000542.
15. Pigneur B, Lepage P, Mondot S, Schmitz J, Goulet O, Doré J, *et al.* Mucosal Healing and Bacterial Composition in Response to Enteral Nutrition Vs Steroid-based Induction Therapy-A Randomised Prospective Clinical Trial in Children With Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 2019;13:846-55
16. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, *et al*. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:744-53.
17. Rubio A, Pigneur B, Garnier-Lengline H, *et al*. The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:1332-9.
18. Hu D, Ren J, Wang G, *et al*. Exclusive enteral nutritional therapy can relieve inflammatory bowel stricture in Crohn's disease. J Clin Gastroenterol 2014;48:790-5.
19. Heerasing N, Thompson B, Hendy P, *et al*. Exclusive enteral nutrition provides an effective bridge to safer interval elective surgery for adults with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45:660-69.
20. Sahu P, Kedia S, Vuyyuru SK, *et al.* Randomised clinical trial: exclusive enteral nutrition versus standard of care for acute severe ulcerative colitis. Aliment Pharm Ther. 2021;53:568-76.
21. Levine A, Wine E, Assa A, *et al.* Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. Gastroenterology. 2019;157:440-50
22. Yanai H, Levine A, Hirsch A, *et al.* The Crohn's disease exclusion diet for induction and maintenance of remission in adults with mild-to-moderate Crohn's disease (CDED-AD): an open-label, pilot, randomised trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022;7:49-59.
23. Suskind DL, Lee D, Kim Y-M, *et al.* The Specific Carbohydrate Diet and Diet Modification as Induction Therapy for Pediatric Crohn's Disease: A Randomized Diet Controlled Trial. Nutrients 2020;12:3749.
24. Lewis JD, Sandler RS, Brotherton C, *et al*. A Randomized Trial Comparing the Specific Carbohydrate Diet to a Mediterranean Diet in Adults With Crohn's Disease. Gastroenterology 2021;161:837-52.
25. Svolos V, Hansen R, Nichols B, *et al*. Treatment of Active Crohn's Disease With an Ordinary Food-based Diet That Replicates Exclusive Enteral Nutrition. Gastroenterology 2019;156:1354-67.
26. Gibson PR. Use of the low-FODMAP diet in inflammatory bowel disease. J Gastroenterol Hepatol. 2017;32:40-42.
27. Cox SR, Lindsay JO, Fromentin S, *et al.* Effects of Low FODMAP Diet on Symptoms, Fecal Microbiome, and Markers of Inflammation in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease in a Randomized Trial. Gastroenterology 2020;158:176-88.
28. Herfarth HH, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD, Long MD. Prevalence of a gluten-free diet and improvement of clinical symptoms in patients with inflammatory bowel diseases. Inflamm Bowel Dis. 2014;20:1194-7.
29. Schreiner P, Yilmaz B, Rossel JB, Franc Y, Misselwitz B, Scharl M, *et al*. Vegetarian or gluten-free diets in patients with inflammatory bowel disease are associated with lower psychological well-being and a different gut microbiota, but no beneficial effects on the course of the disease. United European Gastroenterol J. 2019;7:767-81.
30. Lopes EW, Lebwohl B, Burke KE, Ivey KL, Ananthakrishnan AN, Lochhead P, *et al.* Dietary Gluten Intake Is Not Associated With Risk of Inflammatory Bowel Disease in US Adults Without Celiac Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20:303-13.
31. https://www6.inrae.fr/nacre/Le-reseau-NACRe/Outils-pour-professionnels/Rapport-NACRe-jeune-regimes-restrictifs-cancer-2017
32. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. N Engl J Med. 2019;381:2541-51.
33. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, Boschi S, Miglioli M. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. N Engl J Med. 1996 Jun 13;334:1557-60.
34. Feagan BG, Sandborn WJ, Mittmann U, *et al*. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC Randomized Controlled Trials. JAMA. 2008;299:1690-7.
35. Ng SC, Lam YT, Tsoi KK, Chan FK, Sung JJ, Wu JC. Systematic review: the efficacy of herbal therapy in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38:854-63.
36. Lang A, Salomon N, Wu JC, *et al*. Curcumin in Combination With Mesalamine Induces Remission in Patients With Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13:1444-9.
37. Bommelaer G, Laharie D, Nancey S, *et al*. Oral Curcumin No More Effective Than Placebo in Preventing Recurrence of Crohn's Disease After Surgery in a Randomized Controlled Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18:1553-60.
38. Naganuma M, Sugimoto S, Mitsuyama K, *et al.* Efficacy of Indigo Naturalis in a Multicenter Randomized Controlled Trial of Patients With Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2018;154:935-47.

39. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2017;46:389-400.

40. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, *et al*. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. Gastroenterology. 2012;142:482-9.

41. Deumier J. Diagnostiquée Crohn. Changer d'alimentation m'a changé la vie. Éds Flammarion 2017.

42. Rondanelli M, Lamburghini S, Faliva MA, *et al*. A food pyramid, based on a review of the emerging literature, for subjects with inflammatory bowel disease. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2021;68:17-46.

43. Levine A, Rhodes JM, Lindsay JO, *et al*. Dietary Guidance From the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18:1381-92.

44. Bischoff SC, Bager P, Escher J, *et al*. ESPEN guideline on Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. Clin Nutr 2023;42:352-79.

ABRÉVIATIONS

AHT : Aliments Hautement Transformés

CDED : Crohn's Disease Exclusion Diet

FODMAPs : Fermentescibles, Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And, Polyols

NEE : Nutrition Entérale Exclusive

RSG : Régime Sans Gluten

5

Les cinq points forts

- Une alimentation riche en fruits et légumes, en poisson et pauvre en viande rouge et en sucreries est associée à un risque moindre de développer une MICI.
- La nutrition entérale exclusive est un traitement efficace de la maladie de Crohn.
- Une alimentation anti-inflammatoire excluant notamment des aliments ultra-transformés pourrait être bénéfique au cours des poussées de la maladie. L'accompagnement par un(e) diététicien(ne) est nécessaire.
- Les régimes restrictifs et le jeûne thérapeutique sont déconseillés.
- La prise prolongée de compléments alimentaires n'est pas recommandée.

Quelle place reste-t-il aux biothérapies intraveineuses ?

Xavier ROBLIN

Service gastroentérologie CHU de Saint-Étienne 42000 Saint-Étienne, France
xavier.roblin@chu-st-etienne.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les critères de choix pour la poursuite d'une biothérapie par voie intraveineuse
- Connaître les critères de choix pour un passage à la voie sous-cutanée
- Connaître les modalités de surveillance de la voie sous-cutanée
- Savoir prendre en compte l'effet nocebo et ses conséquences sur l'observance

LIENS D'INTÉRÊT

MSD, Pfizer, Celltrion, Abbvie, Amgen, Biogen, Sandoz, Takeda, Janssen, Galapagos, Theradiag

MOTS-CLÉS

Infliximab, vedolizumab, MICI, sous cutanée, intra veineux

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

Ces derniers mois ont vu l'arrivée de voies sous cutanées pour l'infliximab (IFX) et le vedolizumab (VDZ). Ainsi, en pratique clinique, dans la prise en charge des MICI, la question « **quelle place reste-t'il aux biothérapies intra veineuses ?** » est pertinente. Dans cet article, nous verrons, dans un premier temps, les études ayant permis l'arrivée de ces voies sous-cutanées (SC) dans notre arsenal thérapeutique, avec le concept récent de « bio-better ». Ensuite, nous analyserons les indications du passage à la voie sous-cutanée et, inversement, celles où la voie intraveineuse doit être encore proposée.

Les données d'essais randomisés montrant la non-infériorité des voies sous-cutanées pour l'infliximab et le vedolizumab

L'infliximab (1)

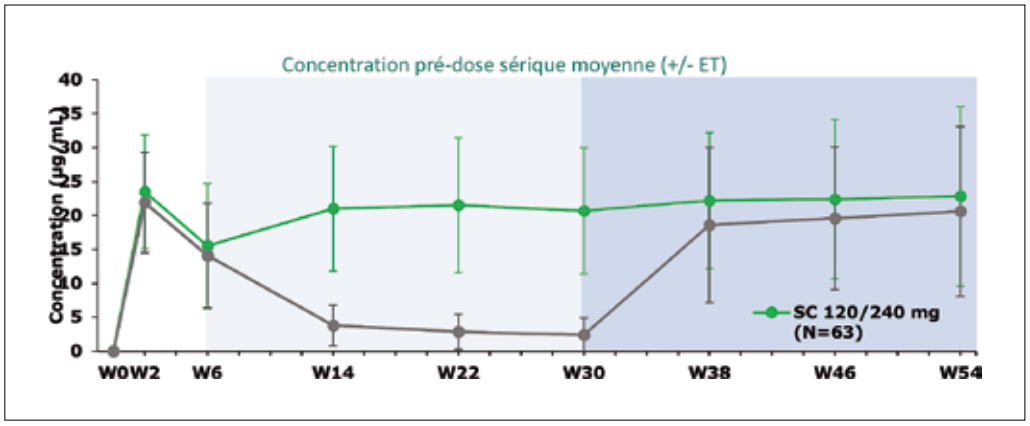
Il s'agissait d'une étude de Phase 1 de non-infériorité sur la pharmacocinétique (PK) de la voie SC du CT-P13 *versus* la voie IV. 136 patients MICI ont été inclus et ont reçu deux perfusions de CT-P13 à S0 et S2 (5 mg/kg) puis étaient randomisés à S6 pour continuer la voie IV selon le schéma classique ou recevoir le CT-P13 SC à la dose de 120 mg (poids < 80 kg) ou 240 mg (poids > 80 kg) toutes les deux semaines. Le critère d'analyse principal était la PK à S30. À S30, les patients recevant de l'IFX IV recevaient la voie SC jusqu'à S52.

Les principaux résultats à retenir : La PK de la voie SC n'est pas inférieure à la voie IV avec des taux sériques moyens de 20,9 µg/mL et 1,81 µg/mL pour les voies SC et IV respectivement. La **figure 1** rapporte l'évolution de la PK dans le temps.

Par contre, les aires sous la courbe étaient légèrement plus élevées pour la voie SC sans atteindre la significativité. Sur le plan clinique, tant dans la MC que la RCH, la réponse clinique et la rémission clinique étaient comparables entre les deux bras. En termes d'immunogénicité, les taux d'anticorps neutralisants à S30 étaient numériquement plus bas en fréquence pour la voie SC : 3,0 % *versus* 29,2 % pour les voies SC et IV, respectivement. La tolérance était comparable entre les deux groupes avec 21,2 % de douleurs au point d'injection pour la voie SC. En sous analyse d'un point de vue pharmacocinétique, les auteurs ont montré qu'il n'existait aucune différence entre le CT-P13 en monothérapie ou en combothérapie avec un immunosuppresseur (2). Ainsi le switch vers un IFX SC à S6 dans ces formes luminales de MICI modérées à sévères est possible.

FMC HGE : Organisme certifié Qualiopi pour la catégorie "actions de formation"

Figure 1 : évolution des taux sériques d'IFX en fonction de la voie (IV *versus* SC) (1)



Pour le *switch* plus tardif, les auteurs ont réalisé une transition de la forme IV vers la forme SC à S30. Dans ce sous-groupe, la PK de la voie SC devenait superposable à celle des patients switchés dès le départ en SC et ce 8 semaines après le passage à la voie SC. De plus, il n'y a pas eu de perte d'efficacité clinique dans ce *switch* tardif.

À partir de ces données de Phase 1, les auteurs (3) ont analysé, dans une étude de modélisation, les facteurs influençant la clairance de la voie SC. Un surpoids important augmente la clairance du CT-P13 SC avec une augmentation de la clairance de 43,2 % pour un poids passant de 70 à 120 kg. La présence d'anticorps dirigés contre l'IFX augmente aussi cette clairance de 39 %. Enfin, un taux d'albumine bas augmente la clairance de 30,1 % lorsque celui-ci passe de 42 g/l à 32 g/l. Ces points doivent être confirmés dans des études de vraie vie mais pourraient nous guider sur la dose à discuter chez certains patients comme les patients en obésité morbide ou ceux ayant développé des anticorps contre l'IFX.

Ainsi le concept de « bio better » est apparu devant un biosimilaire montrant une efficacité, une tolérance et sécurité d'emploi identique à l'original avec une voie d'administration mieux acceptée (SC *versus* IV) et un risque immunogène moindre.

Pour nous, gastroentérologues, l'indication retenue dans les MICI est soit le *switch* vers la voie SC à S6 après deux perfusions d'IFX, soit en entretien sous IFX IV, huit semaines maximum après la dernière perfusion. Actuellement, la dose officielle est de 120 mg de CT-P13 toutes les deux semaines et ce quel que soit le poids. Aucune indication n'a été retenue, pour le moment, pour les doses de 240 mg. Contrairement aux rhumatismes inflammatoires chroniques où l'induction par voie SC est possible dans la polyarthrite rhumatoïde, elle ne doit pas être proposée à l'heure actuelle dans les MICI. Une étude est en cours pour analyser si une induction SC est possible pour nos patients MICI.

En résumé : *l'IFX SC est un biobetter dans l'efficacité est comparable à la voie IV avec une PK plus favorable en termes d'immunogénicité. Cependant, ces études n'apportent pas de données dans certaines situations de la MICI (lésion anopérinéale, colite aiguë grave par exemple), pas de donnée sur l'efficacité des optimisations de doses, pas de données comparant, après randomisation, une monothérapie à une combothérapie.*

Le Vedolizumab (SC)

Deux essais randomisés ont analysé l'intérêt du vedolizumab (VDZ) SC, dans la rectocolite hémorragique (RCH) (4) et dans la maladie de Crohn (MC) (5).

Dans la RCH, l'essai Visible 1 (4) a inclus des patients porteurs d'une RCH modérée à sévère. Tous les patients ont reçu du vedolizumab (300 mg en IV) à S0 et S2. À S6, les patients, répondeurs cliniquement, étaient randomisés pour recevoir Vedolizumab 108 mg SC tous les 14 jours, Placebo ou Vedolizumab 300 mg IV toutes les 8 semaines en bras référence. L'analyse statistique se faisait entre le bras Vedolizumab SC et le bras placebo. Une comparaison entre les deux bras vedolizumab n'était faite que par P nominal car il ne s'agissait pas du critère d'analyse principal de l'étude. Cette analyse doit donc être prise avec précaution. À S52, le vedolizumab SC était significativement plus efficace que le placebo tant en termes de rémission clinique (critère d'analyse principal), que pour les autres critères secondaires d'analyse : P< 0,001 pour chaque comparaison. Les résultats entre les deux voies de VDZ étaient comparables avec une tolérance similaire hors douleurs aux points d'injections pour la voie SC (10,4 % des cas). En termes de PK, les taux médians résiduels de vedolizumab SC étaient plus élevés numériquement avec la voie SC (33,6 *versus* 11,1 µg/mL pour les voies SC et IV respectivement).

Dans la MC, l'essai VISIBLE 2 (5) a inclus des patients porteurs de MC modérée à sévère. Tous les patients ont reçu du vedolizumab (300 mg en IV) à S0 et S2. À S6, les patients répondeurs cliniquement étaient randomisés pour recevoir vedolizumab 108 mg tous les 14 jours ou Placebo. À S52, le vedolizumab SC était significativement plus efficace que le placebo en termes de rémission clinique (critère d'analyse principal) : 48 % sous VDZ *versus* 34,3 % sous placebo. Les taux de douleurs aux points d'injections pour la voie SC étaient de 2,9 %. Contrairement à l'étude dans la RCH, il n'y avait pas de bras référence vedolizumab IV. Cependant, ce travail montre l'efficacité et la sécurité d'emploi de la voie SC de vedolizumab en entretien dans la MC répondeur à une induction IV a S0 et S2, l'indication retenue est le switch vers la voie SC en induction à S6 après deux perfusions de vedolizumab dans les MICI ou en entretien sous vedolizumab IV (débutant au moment de la date prévue pour la prochaine perfusion du traitement). Actuellement, la dose officielle est de 108 mg en SC toutes les deux semaines et ce quel que soit le poids. Aucune indication n'a été retenue pour le moment pour une optimisation de doses.

En résumé : *le vedolizumab SC a montré son intérêt dans les MICI en* switchant *en voie SC après deux perfusions à S0 et S2. Ces essais n'en disent pas plus en dehors d'une tolérance très rassurante. On ne dispose pas de données sur un* switch *plus tardif ou sur des doses optimisées.*

Les données de vraie vie concernant l'infliximab et le vedolizumab en SC

Les données de vraie vie sont importantes, plus proches de notre pratique clinique avec des patients non sélectionnés contrairement aux essais pivots.

Infliximab ou CT-P13 SC

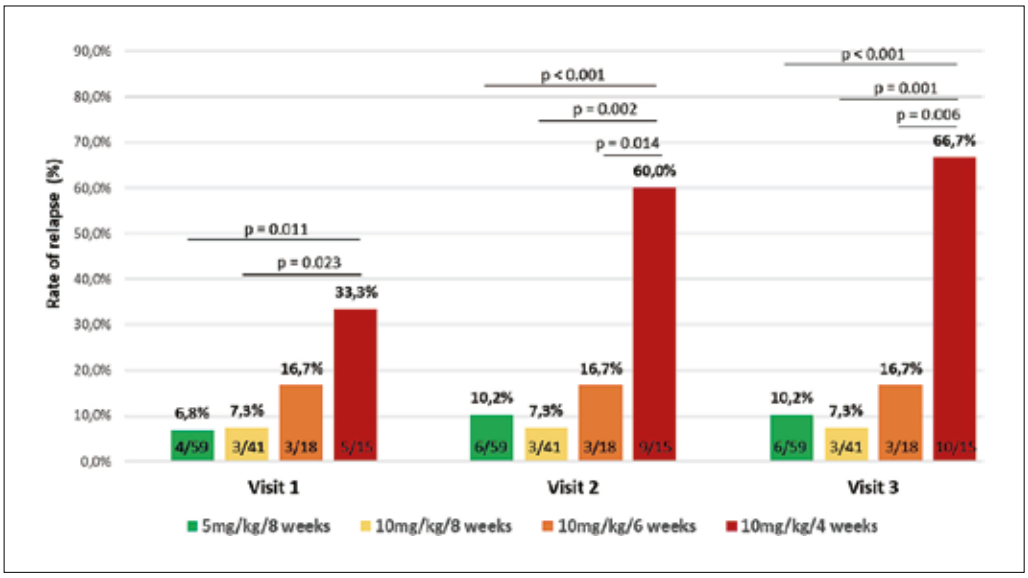
La première étude (6) est une étude de cohorte rétrospective, multicentrique, anglaise ayant inclus tout patient MICI sous IFX IV et passant à la voie SC. Le critère d'analyse principal était la persistance du traitement à la dernière visite de suivi. Les patients étaient switchés de 5 mg/kg/8semaines d'IFX IV vers une dose standard de 120 mg toutes les 2 semaines de CT-P13 SC (72,4 % des cas) mais des doses optimisées de CT-P13 SC à 120 mg toutes les semaines (Hors AMM) étaient données pour les patients avec un schéma de perfusion de 5 mg/kg l'IFX IV toutes les 4 et 6 semaines. 181 patients (115 MC, 60 RCH), d'âge médian : 39,1 ans ont été inclus. 59,1 % patients (n= 107) avaient une association avec un immunosuppresseur dont 45,3 % sous AZA. À l'inclusion, les taux résiduels médians d'IFX étaient de 8,9 µg/dl. 83 % des patients lors du *switch* étaient en rémission clinique. Le taux de persistance au traitement était élevé (N= 167, 92,3 %) et seulement 14 patients (7,7 %) ont stoppé le traitement pendant la période de suivi. Au cours de ce suivi, aucune différence significative n'était retrouvée entre les valeurs à l'inclusion et à 3, 6 ou 12 mois pour HBI, SCCAI, CRP. Chez les 25 patients atteints de LAP, seuls 2 (8 %) ont eu une aggravation des lésions périnéales et ont nécessité un traitement par antibiotiques et un examen approfondi sous anesthésie. Ces 2 patients ont été *switchés* vers IFX dans sa forme IV. En termes d'immunogénicité, seuls 14 patients (7,7 %) ont développé des Ac anti-IFX après switch dont 9 (64,3 %) avaient une combothérapie avec un immunosuppresseur. De plus, 92,8 % de taux d'AC étaient détectés par une technique dite « *drug* tolérant ». Si les taux d'IFX ont significativement augmenté 3 mois après le switch (p< 0,001), ces taux sont restés stables à 6 et 12 mois. Les auteurs ont analysé, après régression logistique, les facteurs associés au taux d'IFX SC. Sur les variables étudiées, seuls les Ac anti IFX avaient un impact sur le taux d'IFX (OR -13.369, 95 % CI -15.405, -11.333, P< 0,001). Les autres variables cliniques (HBI> 5 ou SCCAI> 3) ou biochimiques (CRP> 5 mg/L ou CF> 250), une maladie active, l'association à un traitement immunomodulateur, la fréquence des injections ou encore l'IMC n'avaient pas d'impact sur le taux d'IFX. En termes de tolérance, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Six patients (3,3 %) ont eu des réactions cutanées limitées au site d'injection.

Une étude d'acceptabilité par questionnaire a été rapportée chez 88 patients après le switch vers CT-P13 SC. 78,4 % des patients ont préféré le CT-P13 SC avec 88,6 % des patients qui se sentaient « pareils ou mieux » avec CT-P13 SC. 85,2 % des patients reconnaissaient que le traitement était plus adapté à leur mode de vie que l'IFX IV et 80,7 % des patients considéraient que le CT-P13 SC minimisait l'impact du traitement sur leur qualité de vie.

La seconde étude est française (Étude REMSWITCH) (7). Il s'agissait d'une étude prospective, tri centrique, ayant inclus de manière consécutive, tout patient MICI sous IFX IV quelle que soit la dose utilisée et en rémission clinique (CDAI< 150 pour la MC ou score mayo partiel < 2 pour la RCH). Les patients étaient *switchés* en SC à la dose de 120 mg/2S. Trois visites étaient proposées dans les 24 semaines de suivi et une rechute était définie par une élévation de la calprotectine fécale > 150 µg/g par rapport à l'inclusion ou par une rechute clinique. À S24, les taux de rechute étaient très différents en fonction du schéma d'IFX préalable : 10,2 %, 7,3 % et 16,7 % pour IFX 5 mg/kg/8S, 10 mg/kg/8S et 10 mg/kg/6S, respectivement et significativement plus bas que sous IFX 10 mg/kg/4S avec un taux de rechute de 66,7 % (p< 0,01) **(figure 2).**

Si les concentrations sériques d'IFX montaient significativement dans les trois premiers schémas d'IV après *switch*, les taux restaient stables pour les patients traités préalablement par IFX 10 mg/kg/4S. Une augmentation du taux d'IFX sérique à la première visite d'au moins 1 µg/ml diminuait significativement le risque de rechute (16,7 %) par rapport aux patients avec taux stables (36,8 %) ou diminuant après passage à la voie SC (41,7 %) (P= 0,02). En analyse multivariée, les auteurs isolaient trois facteurs associés à un risque de rechute : une dose d'IFX de 10 mg/kg/4S avant *switch* (OR= 12.4[1.6-98.4], p= 0,017), un taux de calprotectine >250 µg/g selles à l'inclusion (OR= 5.4[1.1-27.6], p= 0,042) et un taux diminuant ou stable (36,8 %) d'IFX circulants entre l'inclusion et la visite 1 (p= 0,020 et p= 0,019, respectivement). Parmi les 22 patients ayant présenté une rechute dans les 6 mois, 15 ont été optimisés, hors AMM, par une dose de 240 mg/14 j. 14 sur 15 ont obtenu une rémission clinique après cette intensification de dose et 80 % une rémission clinique et des biomar-

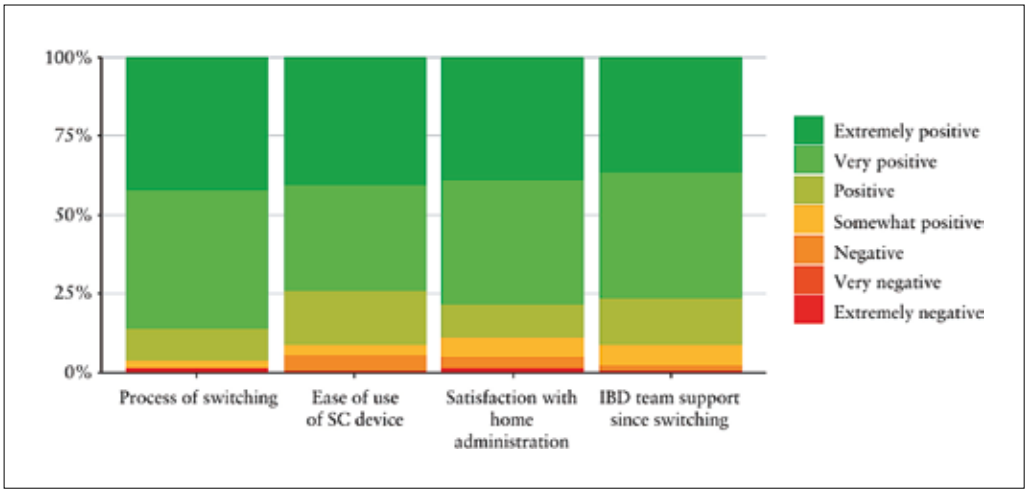
Figure 2 : taux de rechute après *switch* SC en fonction du schéma d'IFX IV préalable (7)



queurs. L'acceptabilité de la voie SC analysée par une échelle validée était significativement plus élevée que celle de la voie IV.

Dans une série de cas (8), les auteurs ont rapporté l'évolution de 4 patients atteints de maladie de Crohn, traités par CT-P13 SC, après arrêt de CT-P13 IV suite à un échec dû à une immunogénicité (1 cas) ou intolérance sévère (3 cas). Le patient en échec immunogène a répondu après *switch* à une voie SC. Aucun des 3 autres patients avec hypersensibilité grave à la voie IV n'a présenté de réactions sévères à la voie SC. Dans le suivi de ces trois patients intolérants sévères à la voie IV, le premier a présenté des réactions locales systématiques à la voie SC malgré l'utilisation d'anti H1 obligeant à l'arrêt de la molécule, le second a présenté une non-réponse primaire faisant stopper la prescription et enfin le dernier des trois a continué la voie SC considérée comme efficace et bien tolérée.

Figure 3 : Satisfaction des patients après vedolizumab SC en *switch* (10)



En résumé : *les données de vraie vie nous apportent de nouvelles données sur l'IFX SC. Le* switch *en entretien est parfaitement démontré en termes d'efficacité surtout chez les patients en rémission clinique et/ou des biomarqueurs lors du passage à la voie SC. Les taux sériques sont, dans tous les cas, significativement plus élevés pour la voie SC. Enfin, l'acceptabilité et la satisfaction des patients est très nette. La combothérapie avec un immunosuppresseur pourrait être peu utile chez la majorité des patients passant en SC. L'atteinte anopérinéale pourrait aussi être une indication de la voie SC dans la MC. De plus, le TDM pourrait mieux personnaliser nos choix. Enfin, une dose plus élevée pourrait être une alternative (hors AMM) en cas de perte de réponse. Des premiers résultats à retenir même s'ils doivent absolument être confirmés avant d'en tirer des conséquences en pratique clinique.*

Vedolizumab SC

La première étude en population nous vient de Hollande (9). Dans ce travail prospectif, 135 patients (82 MC) traités par vedolizumab en IV depuis au moins 4 mois étaient switchés en SC (108 mg tous les 14 j). Les patients pouvaient avoir un schéma optimisé IV avant l'inclusion (environ 20 % des patients). Le critère d'analyse principal était la durée sans arrêt de la voie SC. 13,4 % des MC arrêtaient la voie SC après une durée médiane de 18 semaines et 9,4 % des patients RCH après une durée médiane de traitement de 6 semaines. Dans 15 cas, les patients rapportaient des douleurs au point d'injection et 9 sont revenus à la voie IV du fait de ces intolérances. L'activité clinique et biochimique avant et après switch vers la voie SC restait stable. Enfin, les concentrations sériques de VDZ augmentaient significativement après switch SC (19 µg/ml avant *versus* 31 µg/ml douze semaines après *switch*). Aucun facteur associé n'était isolé pour prédire un arrêt thérapeutique de la voie SC dans le suivi et notamment, peut-être par manque de puissance, un schéma optimisé de VDZ IV avant le *switch*.

La seconde étude en population est anglaise (10). Tous les patients MICI, traités par vedolizumab IV, se sont vu proposer de passer à la voie SC (108 mg/SC toutes les deux semaines). À S12 après le switch, un bilan d'activité clinique et des biomarqueurs était fait. 178 patients ont été inclus dans cette étude prospective. 14 % des patients ont leur première SC à S6 après l'induction IV. Les autres étaient en maintenance de vedolizumab IV avec 74 % de ceux-ci toutes les 8 semaines. L'analyse de l'activité clinique ne s'est pas modifiée entre le moment de l'inclusion et les 12 semaines sous VDZ SC. Aucune modification de la CRP n'était rapportée. Seule la calprotectine était statistiquement plus élevée mais sans aucun impact clinique (31 µg/g *versus* 47 µg/g à la fin des 12 semaines ; p= 0,008). Le taux de réaction au point d'injection était de 14,5 %. La satisfaction des patients était très forte (**figure 3**).

Enfin, les taux sériques de VDZ étaient significativement plus élevés après passage à la voie SC (22,7 *versus* 10 µg/ml). Aucun facteur prédictif de maintien de la réponse n'a été isolé et notamment les doses de VDZ utilisés en IV avant *switch*.

La dernière cohorte est danoise (11). 89 patients MICI (48 MC) sous vedolizumab IV ont été *switchés* en SC à la dose recommandée. Les patients ont été suivis pendant 6 mois et un sous-groupe jusqu'à 1 an. Il n'y a pas eu de modification clinique ou des taux de rémission après switch. La calprotectine a diminué significativement pour la MC mais non pour la RCH. À 6 mois, 95,5 % des patients étaient toujours sous vedolizumab SC. Les doses de VDZ en IV avant le *switch* (dose standard versus optimisée) n'avait pas d'impact sur la réponse au VDZ SC. Comme pour les autres études, les taux de VDZ sérique étaient significativement augmentés après passage à la SC. Enfin, la satisfaction était importante et seuls 1,5 % des patients rapportaient des réactions aux points d'injection.

En résumé : *le* switch *en VDZ SC confirme, en données de vraie vie, son efficacité. Les données sont insuffisantes pour savoir si ce* switch *peut être utilisé quel que soit le schéma de VDZ IV utilisé au préalable. Les analyses de satisfaction sont très favorables. Nous n'avons pas de données sur l'optimisation en cas de perte de réponse après* switch. *Des études complémentaires, hors utilisation dans l'AMM, s'imposent pour mieux personnaliser cette utilisation. Dans tous les cas, les taux de VDZ sériques sont plus élevés après* switch.

Acceptabilité et effet Nocebo

Acceptabilité

Une très bonne acceptabilité n'est pas une surprise pour l'arrivée de ces SC. Dans une étude suisse, 100 patients naïfs de biothérapies rapportaient qu'ils préféraient majoritairement la voie SC à la voie IV (12). Une vaste étude du GETAID a analysé chez 1 850 patients porteurs de MICI, l'acceptabilité des traitements en fonction d'être bio naïfs ou déjà sous biothérapies (13). Là encore, la voie IV est moins bien acceptée que la voie SC mais du fait de la puissance de l'étude, la fréquence de la SC et de la voie IV impacte cette acceptabilité. Ainsi si la voie SC était le premier choix chez 21,4 % des patients, la voie IV l'était chez 12,8 % des patients (p< 0,001). Cependant, l'acceptabilité était très différente entre une voie SC toutes les 6 à 8 semaines qu'une voie SC toutes les deux semaines. Enfin, pour la voie SC, l'auto-injection (peur des injections) ou la nécessité de recourir à une infirmière diminuaient l'acceptabilité des traitements sous-cutanés chez plus d'un quart des patients.

L'effet NOCEBO

Un effet Nocebo est un effet négatif d'un traitement induit non pas par la molécule mais par les attentes du patient lui-même. Outre un vécu moins favorable en termes d'efficacité ou de tolérance, cet effet est associé à une forte non-observance thérapeutique. Cet effet, souvent sous-estimé, a été clairement identifié avec l'arrivée des bio similaires pour l'IFX IV et l'ADA SC. Nous n'avons pas d'études ayant analysé l'effet Nocebo du *switch* d'une voie IV à une voie SC mais logiquement, cet effet délétère devrait être moins fréquent. En tout cas, un consensus récent (14) nous apporte des recommandations pour diminuer cet effet Nocebo, en cas de passage à un bio similaire. Il est indispensable d'avoir un lien étroit entre le professionnel de santé qui propose le *switch* et le patient afin de discuter ouvertement et clairement de cette proposition. Il est nécessaire que la connaissance de ces bio similaires soit la plus claire possible tant en termes d'efficacité que de tolérance tant pour le prescripteur que le patient afin de minimiser cet effet Nocebo. Un système d'éducation thérapeutique personnalisée est la meilleure solution pour diminuer ce risque Nocebo.

En résumé : *Si la voie SC est plutôt mieux acceptée par les patients que la voie IV, il existe certains patients plus satisfaits par une prise en charge globale en HDJ. C'est pourquoi, avant un switch, une explication, voire une éducation thérapeutique est indispensable pour apprécier les souhaits et les craintes du patient.*

Critères de choix pour un passage à une voie SC (vedolizumab ou infliximab) après une voie IV

Les données actuelles sur les choix de passage à une voie SC après une voie IV sont encore limitées et basées sur des phases 1 ou des essais randomisés de phase 3 pour des indications très sélectionnées et sur quelques données de cohortes. Des études complémentaires, en cours, sont indispensables pour confirmer l'intérêt de ce *switch* dans certains sous-groupes.

Pour nous aider dans les indications du *switch*, nous résumerons les recommandations belges très récentes sur le sujet (utilisant la méthode Delphi) (15) et nous discuterons des indications possibles ou probables dans l'avenir mais à confirmer.

Les prérequis indispensables pour chaque molécule

L'amélioration de la qualité de vie doit être l'objectif principal du *switch*.

Une discussion avant le *switch* est indispensable avec le prescripteur et/ou l'infirmière d'éducation thérapeutique, en fonction des moyens, pour expliquer ce choix au patient. Cette discussion doit être reproposée 8 semaines après le *switch*.

Une analyse de l'observance du patient est indispensable.

Les indications à proposer doivent être celles des remboursements actuels de ces voies SC. Hors de ces AMM, les dossiers doivent être discutés, au cas par cas, en réunion de concertation multidisciplinaire.

La présence d'une infirmière d'éducation thérapeutique est si possible souhaitable. Quant à la première administration par voie SC, elle pourrait être faite en structure médicale afin d'être supervisée.

Les principaux critères de choix

Pour l'infliximab SC, le switch peut se proposer quelle que soit la molécule d'IFX IV préalable.

Le *switch* en entretien, en accord avec les AMM, ne doit se proposer actuellement que chez les patients en doses d'entretien classique IV (5 mg/kg/8S pour IFX et 300 mg/IV/8S pour le vedolizumab). Le passage en SC doit se faire au plus tard 8 semaines après la dernière perfusion. *Dans l'avenir : aux vues des données de cohortes, il est possible que le* switch *après des schémas préalables déjà intensifiés d'IFX ou VDZ IV soient possibles si le patient est en rémission clinique au minimum et pour l'IFX non optimisé à la dose de 10 mg/kg/4S.*

Si la combinaison avec un IS n'est pas à proposer avec le vedolizumab SC, les recommandations belges proposent cette combothérapie avec l'IFX SC pendant au moins 6 mois. *Ces données* ne sont pas étayées par des données *scientifiques majeures et ceci doit être discuté au cas par cas, en prenant en compte la sévérité de la maladie et les TDM entre autres. Des études complémentaires sur l'immunogénicité de l'IFX SC affineront nos prises en charge.*

Une consultation à 8 semaines du début du switch est nécessaire pour apprécier l'efficacité, la tolérance et l'observance au traitement. L'efficacité des SC doit être analysée entre 4 et 6 mois après le début.

En cas de perte d'efficacité après switch SC, il est possible de proposer de revenir à une voie IV (*switch back*) ou à une optimisation en SC toutes les semaines tant pour l'IFX que le VDZ même si les données sont actuellement très minimes. Dans tous les cas, une discussion en réunion de concertation paraît nécessaire. *En tout cas, aucune donnée n'a étudié la meilleure stratégie d'optimisation.*

Dans la MC, le *switch* en SC ne doit être discuté que chez les patients en réponse clinique et/ou avec une calprotectine fécale normale. Une endoscopie est à proposer par nos collègues belges avant *switch* chez les patients sous IFX ou

VDZ IV en entretien. *Si l'obtention d'une rémission clinique et des biomarqueurs est une sécurité actuelle dans la proposition du* switch, *une endoscopie, sauf si elle est à proposer pour vérifier la cicatrisation muqueuse, ne doit pas* être *proposée en supplément.*

Le switch en SC ne doit pas être proposé dans la MC anopérinéale active mais peut être discuté dans la MC quiescente.

Dans la RCH, le switch en SC ne doit être discuté que chez les patients en réponse clinique et endoscopique. Les recommandations belges préconisent dans la RCH d'induire par trois doses d'IFX ou VDZ IV et de ne proposer un *switch* qu'à S 14. *Ces recommandations d'experts doivent* être *affiner dans le temps. Faut-il par exemple dans la MC pour le VDZ IV induire avec 2, 3 ou 4 doses ? À quel moment pouvons-nous passer en SC ? À 8 semaines après la dernière perfusion ou plus tôt aux vues des données de pharmacocinétiques des deux voies SC ? Ces données doivent* être *analysées dans l'avenir.*

Concernant le TDM avec les voies SC, afin d'avoir une stratégie réactive, il est avant tout nécessaire d'isoler les concentrations optimales de chaque molécule en SC avant de discuter de son intérêt.

Critères de choix pour la poursuite d'une biothérapie intra-veineuse (vedolizumab ou infliximab)

Ces indications sont inverses de celles proposées pour le switch en SC.

Les critères majeurs

En l'absence d'acceptabilité du patient pour la voie SC, la biothérapie IV sera continuée.

En cas d'observance discutable, il est nécessaire de garder l'indication de la voie IV.

L'induction par voie IV d'au moins deux doses de biothérapies est indispensable.

La présence d'une forme active (clinique, endoscopique ou de biomarqueurs) nécessite une optimisation thérapeutique de doses IV et non d'un switch tant dans les formes luminales qu'anopérinéales.

Dans les formes déjà très optimisées en IV notamment pour IFX (10 mg/kg/4S), le *switch* en SC ne paraît pas recommandable.

La colite aiguë grave au moins à un stade initial, n'est aucunement une indicaion à la prescription de la voie SC pour l'IFX.

Les critères mineurs : plus à discuter au cas par cas en RCP

Du fait de l'absence de données (essais en cours), l'indication post opératoire dans la maladie de Crohn, pour la biothérapie IV, paraît pour le moment l'attitude la plus raisonnable.

En cas de grossesse, les données sur la PK des voies SC ne sont pas connues ainsi que l'innocuité de ces molécules chez le fœtus. C'est pourquoi l'utilisation des biothérapies IV reste d'actualité.

Modalités de surveillance de la voie sous cutanée

En termes d'effets indésirables, hormis les douleurs ou réactions cutanées aux points d'injection, aucun autre effet indésirable nouveau lié à ces voies SC n'a été rapporté. Aucun bilan biologique nouveau n'est donc à recommander.

Une consultation de suivi à 8 semaines est recommandée pour apprécier l'efficacité, la tolérance et l'observance après *switch*.

Un bilan d'activité sous IFX ou VDZ SC est recommandé entre 4 à 6 mois avec analyse de l'activité clinique, dosage de la calprotectine fécale dans la MC et endoscopie dans la RCH.

Une consultation régulière comme avec les autres voies SC s'imposent tous les 6 mois environ.

En cas de réaction cutanée sévère, un « *switch back* » vers une voie IV pourra se discuter.

Le TDM comme proposé, si possible, avec l'IFX IV, n'est pas recommandé actuellement tant que les seuils associés à une réponse clinique ne sont pas identifiés.

Conclusion

Si de nombreux critères de choix sont isolés, certains dépendent notamment des AMM pour passer à des SC, d'autres sont en discussion du fait de données encore limitées sur l'usage des biothérapies SC après switch dans certaines indications. De très nombreuses études sont en cours pour y répondre. Il est certain que ces recommandations seront à actualiser d'ici quelques temps. Enfin, des études prospectives sur de vastes cohortes de patients sous infliximab SC et vedolizumab SC sont en cours avec le GETAID (Étude PEREM et DOPER) qui nous permettront, à l'avenir, de répondre aux questions non résolues et d'affiner les recommandations utiles à notre pratique clinique.

Références

1. 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.2021;160:2340-2353.
2. D'Haens G, Reinisch W, Schreiber S, Cummings F, Irving P, Ye BD, *et al. Subcutaneous infliximab monotherapy versus combination therapy with immunosuppressants in inflammatory bowel disease:a post hoc analysis of a randomised clinical trial.* Submitted
3. Hanzel J, Bukkems L, Gecse K, D'Haens G, Mathot R. *Population pharmacokinetics of subcutaneous infliximab CT-P13 in Crohn's disease and Ulcerative colitis*. Alimentary Pharmacol Ther 2021;54:1309-19.
4. 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. 2020 ;158 :562-572.

5. 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. 2022;16:27-38.

6. Smith P, Crichtley L, Storey D, Gregg B, Stentson J, Kneebone A, *et al*. *Efficacy and safety of elective switching from intravenous to subcutaneous infliximab (CT-P13): a multicenter study*. Journal crohn's Colitis 2022; 16:1436-1446.

7. Buisson A, Nachury M, Reymond M, Yzet C, Wils P, Payen L, *et al*. *Effectiveness of switching from intravenous to subcutaneous infliximab in patients with inflammatory bowel disease*. Clin Gastro Hepatol 2022; In press

8. Caron B, Fumery M, Netter P, Peyrin Biroulet L. *Treatment with subcutaneous CT-P13 in Crohn's disase patients with intravenous infliximab failure*. Alimentary Pharmacol Ther. 2022;55:508-509.

9. Volkers A, Straatmijer T, Duijvestein M, Sales A, Levran A, van Schaik F, *et al*. *Real-world experience of switching from intravenous to subcutaneous vedolizumab* maintenance treatment for inflammatory bowel diseases. Aliment Pharmacol Ther. 2022;56:1044-1054.

10. Ventress E, Young D, Rahmany S, Harris C, Bettey M, Smith T, *et al*. *Transitioning from Intravenous to Subcutaneous Vedolizumab* in Patients with Inflammatory Bowel Disease [TRAVELESS]. J Crohns Colitis. 2022;16:911-921.

11. Bergqvist V, Holmgren J, Klintman D, Marsal J. *Real-world data on switching from intravenous to subcutaneous vedolizumab* treatment in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2022; 55:1389-1401.

12. Vavricka SR, Bentele N, Scharl M, Rogler G, Zeitz J, Frei P, *et al*. *Systematic assessment of factors influencing preferences of Crohn's* disease patients in selecting an *anti-tumor necrosis factor agent (CHOOSE TNF* TRIAL). Inflamm Bowel Dis. 2012;18:1523-30.

13. Buisson A, Serrero M, Orsat L, Nancey S, Rivière P, Altwegg R, *et al*. *Comparative Acceptability of Therapeutic Maintenance Regimens in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Results From the Nationwide ACCEPT2 Study*. Inflamm Bowel Dis. 2022, sous presse.

14. Pouillon L, Danese S, Hart A, Fiorino G, Argollo M, Selmi C, *et al*. *Consensus report: clinical recommendations for the prevention and management of the nocebo effect in biosimilar-treated IBD patients*. Aliment Pharmacol Ther. 2019;49:1181-1187.

15. Fierens L, Liefferinckx C, Hoefkens E, Lobatòn T, Dreesen E, Sabino J, *et al*. *Introduction of Subcutaneous Infliximab CT-P13* and Vedolizumab in Clinical Practice: A Multi-Stakeholder Position Statement Highlighting the Need for Post-Marketing Studies. J Crohns Colitis. 2022;16:1059-1069.

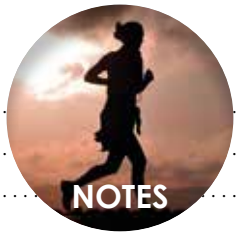
ABRÉVIATIONS

IFX : infliximab ; VDZ : vedolizumab ; SC : sous cutanée ; PK : pharmacocinétique ; MC : maladie de Crohn ; RCH : rectocolite hémorragique ; CRP : Protéine C Réactive ; FC : calprotectine fécale ; HBI : Harvey Bradshaw Index ; CDAI : Crohn's disease activity index.

5

Les cinq points forts

- Le biosimilaire de l'infliximab sous cutané (SC) et le vedolizumab SC ont montré leurs équivalences en termes d'efficacité et de tolérance avec des taux sériques plus élevés que la voie IV en entretien ou post induction. L'acceptabilité de ces voies SC est forte.
- Les voies SC ne doivent être proposées que chez des patients en réponse clinique après induction, ou en entretien par voie IV, en rémission clinique avec des biomarqueurs normaux.
- En traitement d'induction, il est nécessaire de maintenir les deux premières perfusions intraveineuses, puis de proposer la première administration sous cutanée un mois plus tard. En traitement d'entretien, la transition vers la voie sous cutanée se fera à la date prévue de la perfusion future.
- L'utilisation de la voie IV reste incontournable pour l'optimisation en cas de réponse insuffisante avec la voie SC et chez les patients souhaitant poursuivre l'administration IV.
- Une consultation axée sur la voie SC et/ou d'éducation thérapeutique, avant le relais parait nécessaire pour améliorer l'acceptabilité, l'observance et diminuer un effet Nocebo.


NOTES

Facteurs prédictifs d'évolution péjorative d'une MICI

Catherine REENAERS

Service de gastroentérologie, CHU Liège, Belgique
catherine.reenaers@chuliege.be

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les facteurs pronostiques lors du diagnostic et au cours du suivi
- Connaître leur impact sur la stratégie thérapeutique
- Savoir adapter la surveillance en fonction de ces facteurs

LIENS D'INTÉRÊT

Consultance : Abbvie, BMS, Celltrion, Ferring, Galapagos, Janssen, Takeda
Présentations : Abbvie, BMS, Celltrion, FALK, Ferring, Galapagos, Janssen, Mylan, Pfizer, Takeda
Bourse de recherche : Abbvie, Celltrion, Ferring, Galapagos, Janssen, Fresenius Kabi

MOTS-CLÉS

Maladie inflammatoire intestinale, complication, facteurs prédictif, monitoring étroit, suivi non invasif

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

Les maladie inflammatoires chroniques intestinales (MICI) sont des maladies chroniques qui, au fil de leur évolution, peuvent conduire à des **lésions tissulaires irréversibles** provoquant diverses complications, elles-mêmes entraînant une altération significative de la qualité de vie au long cours (1). La maladie de Crohn (MC) est une maladie transmurale associée à des phénomènes micro-inflammatoires persistants bien que le patient soit a- ou paucisymptomatique. Il existe donc une discordance entre les scores d'activité clinique et les scores endoscopiques qui pourrait conduire le clinicien à sous-estimer le potentiel évolutif de la maladie (2). L'utilisation d'outils non invasifs pour détecter ces phénomènes inflammatoires, de même que l'identification des patients à haut potentiel évolutif sont cruciaux pour une prise en charge pro-active visant à éviter l'apparition des complications. La rectocolite hémorragique (RCH) a longtemps été considérée comme une maladie à faible potentiel évolutif, probablement suite aux éléments suivants : une inflammation limitée à la muqueuse et la sous-muqueuse, une excellente réponse aux 5-aminosalicylés en première ligne, des taux élevés de cicatrisation muqueuse sous corticoïdes topiques et généraux lors des poussées et la possibilité ultime de recours à la chirurgie dans les cas réfractaires. Il a été démontré que la persistance d'une activité inflammatoire endoscopique à bas bruit (Mayo 1) et, plus récemment, d'une activité inflammatoire histologique, étaient associées à plus de rechutes (3), à une altération de la qualité de vie (4) et à des phénomènes de fibrose tissulaire induisant une perte de la compliance rectale associée à un syndrome rectal clinique chronique (5). La RCH doit, au même titre que la MC, faire l'objet d'un suivi régulier et d'une prise en charge thérapeutique personnalisée pour éviter les complications fonctionnelles au long cours.

Histoire naturelle des MICI

Pour mettre en place une stratégie thérapeutique efficace, la connaissance de l'**histoire naturelle** des MICI est indispensable. La MC se présente initialement sur un mode purement inflammatoire dans 80 % des cas et seuls 20 % des patients présentent d'emblée une forme compliquée de sténose ou de fistule (**figure 1**) (6). Dans ces situations, l'instauration précoce d'un traitement biologique, le plus souvent l'association d'un anti-TNF et d'un immunosuppresseur, est recommandée (7). La prise en charge du patient présentant une forme inflammatoire est plus complexe. En effet, après 10 ans d'évolution, près de 50 % des patients développent des lésions sténosantes ou fistulisantes avec des délais d'apparition variables d'un patient à l'autre. L'identification de **facteurs prédictifs au diagnostic et au cours du suivi**

FMC HGE : Organisme certifié Qualiopi pour la catégorie "actions de formation"

Figure 1 : Histoire naturelle de la MC

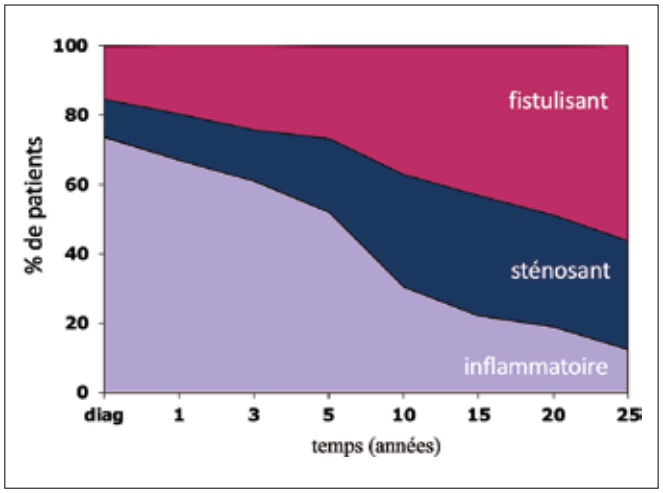
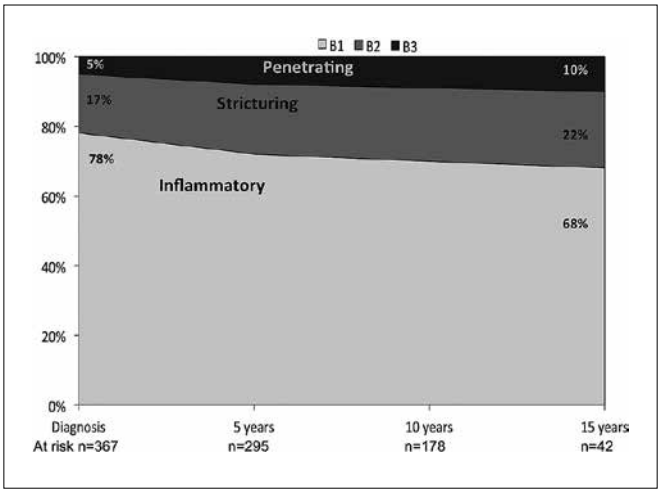


Figure 2 : Histoire naturelle de la MC du sujet âgé



d'une maladie compliquée précoce est indispensable pour une prise en charge appropriée. Les facteurs les plus pertinents sont évoqués dans les paragraphes suivants mais ils ne représentent pas une liste exhaustive (**table 1**).

Table 1 : facteurs de risque de MC sévères

Evolution de la MC	Facteur prédictif
Chirurgie	- Localisation iléale - Mutation NOD2 - Caractère sténosant ou fistulisant au diag - Ulcères coliques creusants - Tabagisme - Absence de cicatrisation muqueuse - Absence de cicatrisation transmurale
Maladie périanale	- Localisation colique ou rectale
Hospitalisation	- Caractère sténosant ou fistulisant au diag - Obésité - Absence de cicatrisation muqueuse
MC sténosante ou fistulisante	- Nombre de poussées annuelles - Tabagisme
Altération de la qualité de vie	- Chirurgies multiples - Maladie périanale - Absence de cicatrisation muqueuse

Facteurs de risque au diagnostic

Facteurs liés au patient

L'âge

Plusieurs études, dont notamment le célèbre registre EPIMAD, ont démontré davantage de complications dans les formes pédiatriques de MC (8). En revanche, dans la population adulte, les données portant sur l'âge au diagnostic comme facteur de risque sont conflictuelles. Une cohorte de Saint-Antoine publiée en 2006 portant sur 1 223 patients atteints de MC (9) a démontré que 2 de ces 3 facteurs (un diagnostic avant l'âge de 40 ans, une maladie anale et une cure de corticoïdes au diagnostic) étaient des facteurs de risque d'évolution vers une maladie « instable » dans les 5 ans. Cette dernière était définie par la présence d'au moins un des facteurs suivants : plus de 2 cures de corticoïdes et/ ou corticodépendance, hospitalisation, symptômes digestifs chroniques liés à la MICI durant 12 mois cumulés, recours aux immunosuppresseurs, chirurgie intestinale ou périanale. Dans cette cohorte, 84 % des patients évoluaient vers une maladie instable au cours du suivi. Une étude similaire réalisée 2 ans plus tard au CHU de Liège sur une cohorte de 361 patients a validé la maladie anale et le recours aux corticoïdes comme facteurs de risque de maladie « instable » mais l'âge au diagnostic n'était plus retenu (10). Cette définition de la maladie « instable » est probablement trop large et peu discriminante vu le pourcentage élevé de patients évoluant péjorativement selon ces critères. Par contre, un diagnostic à un âge avancé a été validé à plusieurs reprises comme un facteur associé à une évolution non compliquée de la MC ou de la RCH. La cohorte EPIMAD a étudié les MICI du sujet âgé, définies par un diagnostic à l'âge de 60 ans ou plus (11). Une MC diagnostiquée au-delà de 60 ans présente un caractère inflammatoire dans 80 % des cas et le conserve, sans complication sténosante ni fistulisante, dans 70 % des cas après 15 ans de suivi, ce qui diffère de l'évolution des MC tous âges confondus (**figure 2**). Moins de 30 % nécessitent le recours aux immunosuppresseurs et seuls 10 % recevront des anti-TNF après 10 ans d'évolution. Dans la RCH, une étude de population norvégienne a démontré qu'un diagnostic avant l'âge de 50 ans était associé à un risque de colectomie diminué de 80 %. Par contre, l'association d'un diagnostic avant l'âge de 50 ans, d'une maladie pancolique et d'un syndrome inflammatoire au diagnostic était associée à un risque de colectomie multipliée par plus de 3 (12).

Le poids

L'obésité est un problème de santé publique comme en témoignent les 600 millions de personnes obèses de par le monde. Cette problématique concerne également les MICI avec 15 à 20 % d'obésité en Europe, ce qui est proche de la fréquence retrouvée dans la population générale (13). La présence d'une obésité, définie par un IMC >30, est un facteur qui pourrait être associé à une MICI plus sévère. Les adipo-

cytes infiltrant le tissu adipeux sont impliqués dans la libération de taux élevés de cytokines pro-inflammatoires, appelés adipokines, de même qu'un déséquilibre du ratio entre les lymphocytes pro-inflammatoires Th17 et les lymphocytes T régulateurs (14). Cette population cellulaire, surreprésentée chez les patients obèses, pourrait contribuer à entretenir les phénomènes inflammatoires dans les MICI et, secondairement, mener plus fréquemment à des formes compliquées. Des études rétrospectives américaines n'ont pas démontré d'augmentation de l'utilisation de corticoïdes ni d'augmentation de risque chirurgical (15) dans la RCH. Par contre, ce sous-groupe de patient était hospitalisé plus fréquemment, ce qui représentait probablement le caractère plus « fragile » de cette population. Dans une autre étude rétrospective portant sur la MC, le nombre d'interventions chirurgicales et la nécessité d'escalade thérapeutique n'étaient pas influencées par le poids (16). À l'heure actuelle, il n'y a pas d'argument pour considérer que la population MICI obèse est sujette à davantage de complications et, de ce fait, ne nécessite pas une prise en charge plus « agressive » d'emblée.

La génétique

Près de 100 gènes ont été associés à la présence de la MC et de la RCH, la plupart étant communs aux deux pathologies. Le premier gène associé à la MC est le gène NOD2, codant pour la protéine CARD15 (17). Il est présent chez 30 % des patients. Diverses études ont démontré une association entre une mutation NOD2 et la localisation iléale de la maladie. Par contre, l'association entre NOD2 et le phénotype sténosant ou fistulisant de la MC fait l'objet de résultats divergents. Une étude du CHU de Liège a démontré que la localisation iléale et l'activité de la maladie, définie par le nombre de rechutes annuelles, étaient indépendamment associés à une MC sténosante ou fistulisante mais pas la présence d'une mutation NOD2 (18). Certains anticorps dirigés contre des éléments bactériens sont associés à la MC (ASCA, anti-OmpC, anti-CBir, ...). Bien que leur rôle reste flou, la présence de ces anticorps témoigne du rôle de l'immunité innée dans la physiopathologie des MICI. Une étude pédiatrique portant sur 536 patients atteints de MC a démontré, sur un suivi de 32 mois, que le risque de complications sténosantes et fistulisantes était associé directement au nombre d'anticorps présents avec une valeur prédictive positive de 8,8 % et, surtout, une valeur prédictive négative de 97 % (12). Bien qu'intellectuellement intéressante, cette étude ne présente pas d'application concrète dans la pratique clinique.

Le tabac

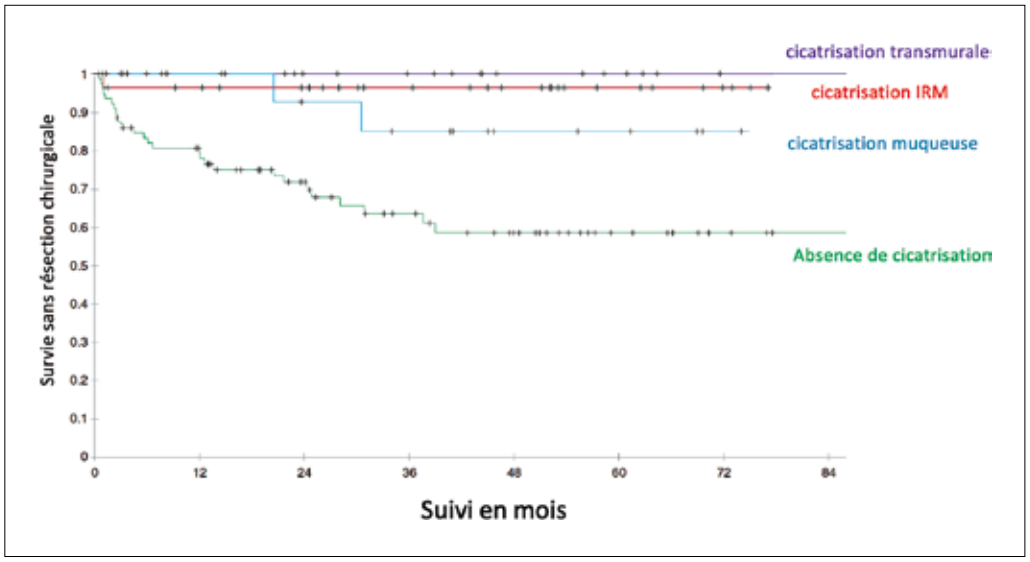
Le tabagisme actif est un facteur de risque bien établi dans la MC. Dans les études, il est systématiquement associé à des MC plus compliquées, sténosantes ou fistulisantes (10), et à des complications périanales. Dans le contexte spécifique post-opératoire, le tabagisme actif est associé à un risque significativement accru de récidives. La physiopathologie sous-jacente reste à l'heure actuelle mal comprise. Le tabagisme, à lui seul, ne doit pas induire une escalade thérapeutique non réfléchie mais doit s'intégrer à l'ensemble des autres éléments caractéristiques du patient et de la maladie. Dans la RCH, contrairement à certaines idées reçues, le tabagisme n'est pas associé à une forme moins sévère de la maladie. Une méta-analyse publiée en 2016 portant sur 16 études et plus de 2 000 patients n'a pas démontré un risque réduit de colectomie, de rechute, de maladie étendue ou de pochite chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs (19).

Facteurs liés à la MICI

La localisation

La maladie de Crohn peut toucher l'ensemble des segments du tube digestif. Au diagnostic, 30 % des patients présentent une localisation iléale isolée, 30 % une localisation colique isolée et 40 % une extension iléo-colique. Seuls 10 % des patients présentent une atteinte digestive haute. Au cours du temps, la localisation de la MC reste généralement stable avec seulement 10 à 15 % d'évolution vers une forme plus étendue (6). Comme expliqué précédemment, la localisation iléale est associée dans de nombreuses études à un risque accru d'évolution vers une forme sténosante ou fistulisante et à l'apparition plus rapide de ces complications (20), le corolaire étant un risque chirurgical augmenté à 10 ans. La présence d'une maladie anale est associée dans diverses études à un risque de plus de 50 % d'évolution vers une forme sténosante ou fistulisante à 10 ans contre 10 à 15 % des patients ne présentant pas de maladie anale. Les études parisiennes et liégeoises citées précédemment avaient également démontré qu'une localisation anale était associée à un risque augmenté de maladie « instable » à 5 ans (9,10). La présence d'une maladie anale est par ailleurs associée à une altération significative de la qualité de vie. La localisation rectale mérite une attention particulière. Elle est en effet associée à un risque accru de maladie anale, probablement suite à l'environnement inflammatoire qui en découle. De plus, en cas de lésions réfractaires au traitement médical, une résection chirurgicale n'est pas envisageable dans cette localisation de par son caractère délabrant imposant une stomie. Une localisation digestive haute, duodénale ou jéjunale, affecte 10 % des patients mais peut atteindre jusque 15 % dans des séries asiatiques (6). Cette localisation est presque systématiquement associée à une forme sténosante de la maladie entraînant un risque chirurgical augmenté par rapport aux patients ne présentant pas d'atteinte digestive haute. Cette localisation doit inciter à une prise en charge active et à un monitoring étroit vu le haut taux de complications. La sévérité des lésions coliques à l'endoscopie doit également être prise en considération. Une étude parisienne a démontré que les patients présentant des ulcérations creusantes et extensives (définie par une surface ulcérée de 10 % ou plus), présentaient un risque relatif de colectomie multiplié par 5 avec une probabilité de colectomie à 1, 3, et 8 ans de 20 %, 26 % et 42 % respectivement (21). Dans la RCH, l'extension de la maladie détermine le risque de colectomie. Dans cette maladie, le rectum est atteint isolément au diagnostic dans un tiers des cas, l'extension progresse jusqu'au côlon gauche dans un tiers des cas, et jusqu'au côlon droit dans un tiers à la moitié des cas (22). Contrairement à la MC, la localisation de la maladie peut évoluer au fil du temps. La maladie s'étend vers l'amont dans près d'un cas sur deux après 20 ans d'évolution. Cette extension vers l'amont est d'autant plus fréquente que les lésions initiales sont déjà étendues au-delà de la charnière rectosigmoïdienne. Une atteinte pancolique, sans intervalle de muqueuse saine, est observée dès la première coloscopie chez un quart des patients mais après 20 ans d'évolution touche près d'un patient sur 2. Une étude de population norvégienne a démontré un risque de colectomie à 10 ans de 19 % dans les formes étendues pancoliques contre 8 % dans les formes coliques gauches et 5 % dans les proctites (23).

Figure 3 : Rôle de la cicatrisation muqueuse, de la cicatrisation à l'IRM et de la combinaison des 2 (transmurale) dans le risque de chirurgie dans la MC



L'activité de la maladie

Les facteurs de risque liés au patient ou à la localisation de la maladie sont importants à prendre en compte pour identifier les patients potentiellement à haut risque de complications chez qui un traitement plus « agressif » et un suivi rapproché doivent être mis en place. Néanmoins, ces facteurs sont larges et une sélection aveugle basée sur ceux-ci risquerait d'aboutir au surtraitement d'une proportion importante de patients. Ces facteurs sont par ailleurs fixés dès le départ et immuables au fil du temps, à l'exception du tabagisme. Des études ont démontré que le nombre de poussées de la maladie était pronostique d'une maladie instable au fil du temps. Il apparaît dès lors qu'une maladie bien contrôlée aura tendance à évoluer vers moins de complications. En tant que praticien, nous avons le pouvoir de débuter des traitements et de proposer des suivis appropriés à chaque patient dans le but d'assurer un contrôle optimal de la maladie et donc de changer son histoire naturelle. Le contrôle de la maladie peut être évalué à différents niveaux. La cicatrisation muqueuse est un concept bien établi et sera discuté. La cicatrisation transmurale et histologique sont des concepts émergents qui méritent d'être évoqués.

Cicatrisation muqueuse

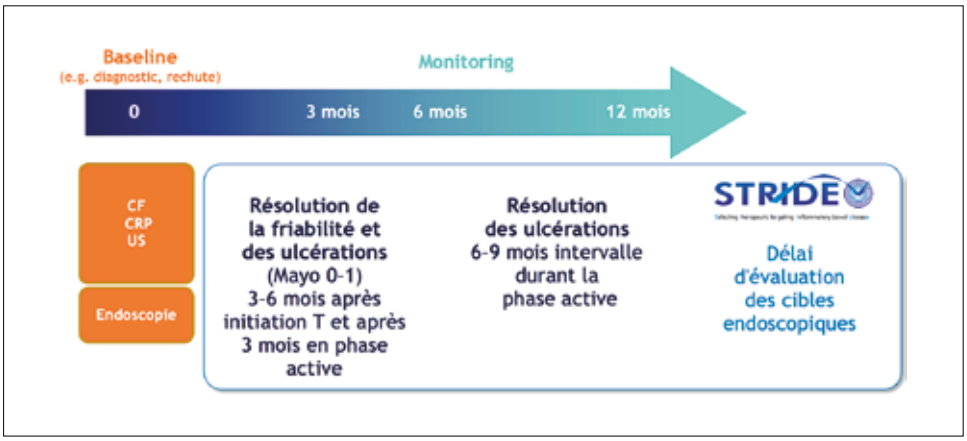
Le concept de cicatrisation muqueuse a émergé il y a une quinzaine d'années. Si, auparavant, la prise en charge médicale avait pour but le contrôle des symptômes et l'éviction des corticoïdes, un contrôle plus ambitieux a été suggéré dans le but de modifier l'histoire naturelle des MICI. La cicatrisation muqueuse peut être définie dans la maladie de Crohn par un score CDEIS <3 ou SES CD <5. De façon plus simple, on peut considérer, en pratique, que l'absence d'ulcération définit la cicatrisation muqueuse dans la MC (24). Dans la RCH, un score Mayo endoscopique de 0 (endoscopie normale) ou 1 (perte de la trame vasculaire, érythème), définit une cicatrisation muqueuse. Dans la MC tout comme dans la RCH, la cicatrisation muqueuse est associée à une diminution significative du risque de chirurgie au cours de la maladie (**Figure 3**). Elle est également associée à moins de rechutes (25) et à une normalisation de la qualité de vie (26). Grâce à l'avènement des anti-TNFs dans les années 2000, puis des nouvelles biothérapies, cet objectif est tout à fait réaliste chez la plupart des patients pour autant que le traitement ne soit pas débuté tardivement. En effet, des études démontrent que l'obtention d'une cicatrisation muqueuse dans les 2 ans suivant le diagnostic est associée à une rémission soutenue au fil du temps (27). Par ailleurs, dans la MC, les anti-TNFs sont moins efficaces s'ils sont positionnés plus de 2 ans après le diagnostic, cet effet étant encore plus marqué au-delà de 5 ans. Cette donnée n'est pas confirmée dans la RCH (28). Une étude récente belge et hollandaise vient de démontrer que le védolizumab débuté dans les 2 premières années du diagnostic d'une MC permet une cicatrisation à la fois clinique et endoscopique chez 47 % des patients contre 16 % si le traitement est débuté au-delà des 2 ans (29). L'obtention d'une cicatrisation muqueuse complète est parfois difficile, notamment dans les formes iléales et chez des patients en échec de plusieurs lignes de traitement. Des objectifs thérapeutiques raisonnables doivent être définis, en fonction du patient, de l'histoire de sa MICI et de la localisation des lésions. Les lésions iléales par exemple sont difficiles à cicatriser quel que soit le traitement choisi. Une étude de Leuven a démontré que l'obtention d'une cicatrisation muqueuse partielle, définie par une diminution de 50 % des lésions endoscopiques initiales, était associée à un risque chirurgical similaire par rapport au groupe de patients ne présentant plus aucun ulcère à l'endoscopie (30). À titre d'exemple, un patient âgé, ayant déjà bénéficié de 2 lignes de biothérapies, asymptomatique, et gardant quelques ulcères superficiels iléaux pourrait poursuivre dans la même voie thérapeutique tandis qu'un patient jeune, présentant des lésions coliques étendues (rectum inclus), devrait bénéficier de l'ensemble des possibilités thérapeutiques disponibles pour permettre une cicatrisation muqueuse, si possible complète. Une analyse personnalisée de la situation de chaque patient doit se faire au diagnostic mais aussi au fur et à mesure du suivi.

Cicatrisation transmurale

La maladie de Crohn étant une maladie transmurale, il semble logique de proposer une cicatrisation allant au-delà de la muqueuse. Les évolutions technologiques dans le domaine de l'imagerie médicale ont progressivement permis l'émergence de ce concept. C'est tout d'abord avec l'entéro-IRM que des outils de mesure de l'activité de la maladie ont été développés tels le MaRIA (*Magnetic Resonance Index of Activity*) (31) ou le score de Clermont (32). Des études ont démontré un risque plus faible d'hospitalisation, de chirurgie et d'escalade thérapeutique chez les patients présentant une cicatrisation transmurale par rapport à ceux présentant une cicatrisation muqueuse sans cicatrisation transmurale (33) (**figure 3**). Plus récemment, l'échographie intestinale a démontré une sensibilité et une spécificité similaires à l'IRM pour l'évaluation de l'activité et de l'extension de la MC iléale et colique (34).

La cicatrisation transmurale, bien qu'intégrée comme objectif thérapeutique secondaire dans la plupart des études récentes dans la MC, n'est pas considérée à l'heure actuelle comme une cible thérapeutique formelle selon consensus STRIDE II (35).

Figure 4 : Exemple de suivi des patients RCH ? selon les recommandations STRIDE 2



Cicatrisation histologique

Dans la RCH, des objectifs plus ambitieux tendent à se dégager. Tout d'abord, l'obtention d'une cicatrisation endoscopique définie par un Score Mayo 0 plutôt qu'on score Mayo ≤ 1 est associée à moins de rechute au cours du temps (3). Chez un patient en rémission clinique, le risque de rechute clinique est diminué de 2 à 3 fois en cas de rémission histologique par rapport à un patient gardant des signes d'activité histologique (36). Une inflammation histologique persistante au long cours est également associée à un risque de cancer colorectal augmenté de 5 fois (37). Bien que la cicatrisation histologique soit intégrée comme objectif thérapeutique secondaire dans la plupart des études récentes dans la RCH, il n'est pas recommandé à ce jour, d'intensifier ou d'introduire un traitement majeur en cas de persistance d'une activité histologique seule alors que le patient est en rémission clinique et endoscopique (35).

Suivi

à l'exception de certaines situations spécifiques pour lesquelles le patient est exposé d'emblée à un risque maximal de complications (maladies compliquées d'emblée, maladies étendues, maladie périanale, lésions sévères diffuses), la plupart des patients présentent une maladie purement inflammatoire, souvent limitée en extension. Chez ces patients, le devenir de la maladie est difficile à prévoir. Il sera essentiellement déterminé par le choix de la prise en charge thérapeutique dans le but d'assurer un contrôle optimal de la MICI, basé sur une cicatrisation des lésions. Quelle que soit l'attitude thérapeutique choisie (traitement maximal d'emblée ou plus progressif), c'est le suivi clinique qui sera déterminant afin d'optimiser le traitement le cas échéant. Cette stratégie est rendue possible par la disponibilité d'outils de monitoring précis et non invasifs. Selon les recommandations STRIDE 2, chaque patient avec une maladie de Crohn doit bénéficier d'un bilan morphologique complet au diagnostic avec coloscopie et IRM ainsi que d'un dosage de la CRP et de la calprotectine fécale (35) (**figure 4**). Le patient doit ensuite être évalué tous les 3 mois par un suivi clinique et des biomarqueurs. La réalisation d'une échographie intestinale a également été proposée récemment dans le contrôle serré des patients MICI. Elle est facile à pratiquer et bien acceptée du patient. Elle permet d'évaluer en temps réel la réponse initiale au traitement, tant dans la MC que dans la RCH (38,39). Elle doit être réalisée au diagnostic puis durant le suivi initial tous les 3 mois, au même titre que les biomarqueurs. Idéalement, le contrôle de la cicatrisation muqueuse par endoscopie doit être réalisé à un an, particulièrement chez les patients à risque. Chez les autres patients, cet examen peut être reporté à 2 ou 3 ans pour autant que les biomarqueurs et l'échographie intestinale se normalisent.

Conclusions

Les facteurs de risque d'évolution péjorative des MICI doivent être connus en vue de proposer une attitude thérapeutique plus « agressive » d'emblée dans certaines situations. La présence d'une maladie étendue avec lésions sévères, d'une localisation jéjunale ou périanale et d'une complication sténosante ou fistulisante sont associées à un risque élevé de chirurgie, de complications et de mauvaise qualité de vie dans la MC. Dans la RCH, une forme étendue, un âge jeune et un syndrome inflammatoire sont associés à un risque élevé de colectomie. La plupart des MICI ne présentent pas ces critères au diagnostic. C'est donc le contrôle étroit de la maladie *via* un suivi rapproché et l'utilisation de marqueurs/techniques non invasifs qui permettra une évolution favorable et l'éviction des complications.

Références

1. Rubin DT *et al*. The impact of ulcerative colitis on patients' lives compared to other chronic diseases: a patient survey. Dig Dis Sci. 2010;55:1044–52
2. Sostegni R, Daperno M, Scaglione N, *et al*. Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity. Aliment Pharmacol Ther. 2003
3. M Barreiro de Acosta, Vallejo, N, de la Iglesia D, *et al*. Evaluation of the Risk of Relapse in Ulcerative Colitis According to the Degree of Mucosal Healing (Mayo 0 vs 1): A Longitudinal Cohort Study. Journal of Crohn's and Colitis, 2016, 13–19
4. Rubin DT, Dubinsky M, Panaccione R, *et al*. the impact of ulcerative colitis on patients' lives compared to other chronic diseases: a patient survey. Dig Dis Sci. 2010;55:1044–52
5. Di Sabatino A. Intestinal fibrosis. Mol Aspects Med. 2019 Feb; 65:100-109.
6. E Louis, A Collard, A F Oger, *et al*. 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.
7. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2010 Apr 15;362(15):1383-95.
8. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, *et al*. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD) Dig Liver Dis. 2013 Feb;45(2):89-94.

9. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, *et al.* Predictors of Crohn's disease. Gastroenterology. 2006 Mar;130(3):650-6.

10. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. Scand J Gastroenterol. 2008 Aug;43(8):948-54.

11. Duricova D, Pariente B, Sarter H, *et al.* Impact of age at diagnosis on natural history of patients with elderly-onset ulcerative colitis: A French population-based study. Dig Liver Dis. 2018 Sep;50(9):903-909.

12. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, *et al*. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). Scand J Gastroenterol. 2009 ;44(4):431-40

13. Ng M, Fleming T, Robinson M, *et al.* Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384:766-781.

14. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, *et al*. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. Autoimmun Rev. 2014 Sep;13(9):981-1000.

15. Johnson AM, Loftus EV. Saudi J. Obesity in inflammatory bowel disease: A review of its role in the pathogenesis, natural history, and treatment of IBD. Gastroenterol. 2021 Jul-Aug;27(4):183-190.

16. David J Hass, Colleen M Brensinger, James D Lewis. The impact of increased body mass index on the clinical course of Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 Apr;4(4):482-8.

17. Louis E, Michel V, Hugot JP, *et al*. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. Gut. 2003 Apr;52(4):552-7.

18. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L, *et al*. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Oct;6(10):1105-11.

19. To N, Ford AC, Gracie DJ. Systematic review with meta-analysis: the effect of tobacco smoking on the natural history of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2016 Jul;44(2):117-26

20. Peter Laszlo Lakatos, Zsofia Czegledi, Tamas Szamosi, *et al*. Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in patients with Crohn's disease. World J Gastroenterol 2009 Jul 28;15(28):3504-10.

21. Matthieu Allez, Marc Lemann, Joëlle Bonnet, Pierre Cattan, Raymond Jian, Robert Modigliani. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. Am J Gastroenterol. 2002 Apr;97(4):947-53.

22. Sjöberg D, Holmström T, Larsson M, *et al.* Incidence and natural history of ulcerative colitis in the Uppsala Region of Sweden 2005-2009 - results from the IBD cohort of the Uppsala Region (ICURE). J Crohns Colitis. 2013 Oct;7(9):e351-7

23. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, *et al*. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). Scand J Gastroenterol. 2009;44(4):431-40

24. Mazzuoli S, Guglielmi F, Antonelli E, *et al.* Definition and evaluation of mucosal healing in clinical practice. Dig Liver Dis. 2013 Dec;45(12):969-77.

25. Frøslie K, Jahnsen J, Moum B, *et al*. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. Gastroenterology 2007 Aug;133(2):412-22.

26. Francesc Casellas, Manuel Barreiro de Acosta, Marta Iglesias, Virginia Robles, Pilar Nos, Mariam Aguas, *et al*. Mucosal healing restores normal health and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012 Jul;24(7):762-9.

27. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, *et al*. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. Gastroenterology. 2010 Feb;138(2):463-8.

28. Ben-Horin S, Novack L, Mao R, *et al*. Efficacy of Biologic Drugs in Short-Duration *Versus* Long-Duration Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and an Individual-Patient Data Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Gastroenterol. 2022; 162:482-494.

29. D'Haens, *et al.* OP UEG2022

30. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, *et al.* Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2009 Sep;15(9):1295-301.

31. Rimola J, Rodriguez S, Garcia-Bosch O, *et al*. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. Gut. 2009;58:1113–20

32. Anthony Buisson, Bruno Pereira, Marion Goutte, *et al*. Magnetic resonance index of activity (MaRIA) and Clermont score are highly and equally effective MRI indices in detecting mucosal healing in Crohn's disease. Dig Liver Dis. 2017 Nov;49(11):1211-1217.

33. Lafeuille P, Hordonneau C, Vignette J, *et al*. Transmural healing and MRI healing are associated with lower risk of bowel damage progression than endoscopic mucosal healing in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2021 Mar;53(5):577-586.

34. Taylor SA, Mallett S, Bhatnagar G, *et al*. 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. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018 Aug;3(8):548-558.

35. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, *et al*. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021 Apr;160(5):1570-1583.

36. Matthew Rutter, Brian Saunders, Kay Wilkinson, *et al.* Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2004 Feb;126(2):451-9.

37. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, *et al.* Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2001 Jan;120(1):13-20.

38. F de Voogd, S Bots, K Gecse, *et al*. Intestinal Ultrasound Early on in Treatment Follow-up Predicts Endoscopic Response to Anti-TNFα Treatment in Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 2022 Nov 1;16(10):1598-1608.

39. Maaser C, Petersen F, Helwig U, *et al*. Intestinal ultrasound for monitoring therapeutic response in patients with ulcerative colitis: results from the TRUST&UC study. Gut 2020;69:1629–1636

ABRÉVIATIONS

MICI : maladie inflammatoires chroniques intestinales

MC : maladie de Crohn

RCH : rectocolite hémorragique

MaRIA : Magnetic Resonance Index of Activity

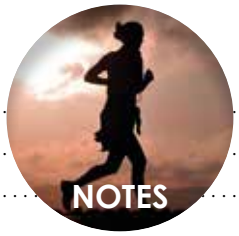
CDEIS : Crohn's Disease Endoscopic Index score

SES CD : Simple Endoscopic Score for Crohn Disease

5

Les cinq points forts

- La maladie de Crohn (MC) est compliquée dès le diagnostic dans 20 % des cas. Après 10 ans d'évolution, trois quarts des patients auront une forme sténosante ou fistulisante.
- La présence de complications au diagnostic, une localisation iléale, un tabagisme actif, une absence de cicatrisation muqueuse ou transmurale sont associés à un risque augmenté de recours à la chirurgie dans la MC.
- Dans la RCH, une extension pancolique, une absence de cicatrisation muqueuse et histologique sont associées à un risque augmenté de recours à la chirurgie.
- Le facteur principal d'évolution péjorative d'une MICI est l'absence de contrôle de la maladie avec lésions muqueuses persistantes.
- Un suivi non invasif régulier (calprotectine fécale, CRP +/- échographie intestinale), avec adaptation du traitement représentent le meilleur moyen de contrôler la maladie et d'éviter une évolution péjorative.


NOTES

GASTRO-ENTÉROLOGIE

GASTRO-ENTÉROLOGIE

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS

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

→ Gastro-entérite à éosinophiles

Arnaud HOT (Lyon)

Question 1

1 seule réponse exacte

Au cours de la gastro-entérite à éosinophiles, quelle proposition est exacte ?

- ❍ A. Les biopsies endoscopiques permettent toujours de poser le diagnostic
- ❍ B. une infiltration éosinophilique dépassant 50 PNE/HPF, en l'absence de toute autre cause d'éosinophilie intestinale permet d'affirmer le diagnostic
- ❍ C. L'hyper éosinophilie est clonale
- ❍ D. L'association avec une œsophagite à éosinophiles est fréquente

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi ces affirmations, une seule est vraie :

- ❍ A. Le Syndrome hyper éosinophilique (SHE) est une maladie toujours clonale
- ❍ B. Le SHE est défini par une hyper éosinophilie habituellement supérieure à 1 500/mL pendant au moins 6 mois
- ❍ C. Un taux normal de vitamine B12 dans un contexte d'hyper éosinophilie ne permet pas d'exclure un syndrome hyperéosinophilique clonal
- ❍ D. Les hyperéosinophilies clonales sont corticosensibles

Question 3

1 seule réponse fausse

Parmi les options thérapeutiques de la gastro-entérite à éosinophiles, une seule proposition est fausse :

- ❍ A. La corticothérapie doit être la plus courte possible
- ❍ B. Les immunosuppresseurs restent les traitements de premier choix
- ❍ C. Le budesonide peut être efficace
- ❍ D. Les inhibiteurs de l'IL-5 sont une thérapie ciblée permettant l'épargne cortisonique

→ Prise en charge de l'ingestion de caustique

Mircea Chirica (Grenoble)

Question 1

1 seule réponse exacte

L'indication de chirurgie en urgence après ingestion de caustique :

- A. Repose sur le diagnostic tomodensitométrique de nécrose transmurale
- B. Est conditionnée par les antécédents psychiatriques du patient
- C. Ne change pas le pronostic des patients
- D. Doit être posée par le chirurgien de garde
- E. Est conditionnée par la nature du produit ingéré

Question 2

1 seule réponse exacte

Concernant l'endoscopie digestive en urgence :

- A. Elle est indispensable pour décider de la conduite à tenir
- B. Elle évalue mieux que la tomodensitométrie le caractère transmural de la nécrose
- C. Elle doit être réservée à des situations spécifiques (enfants, allergie à l'iode, insuffisance rénale)
- D. Elle doit être évitée car elle augmente le risque de perforation
- E. Elle comporte un risque d'inhalation caustique

Question 3

1 seule réponse exacte

Les signes tomodensitométriques de nécrose œsophagienne transpariétale sont :

- A. Un pneumopéritoine important
- B. Une bonne visualisation de la paroi œsophagienne au temps sans injection
- C. Une bonne visualisation de la graisse péri-œsophagienne au temps sans injection
- D. Une absence de prise de contraste de la paroi œsophagienne après injection
- E. Un épanchement péricardique

→ Surveillance de la gastrite atrophique hors Biermer

Bertrand BRIEAU (Nantes)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi ces descriptions endoscopiques, laquelle correspond le mieux à une lésion de métaplasie intestinale :

- A. des glandes régulières et arrondies
- B. des crêtes bleutées
- C. des glandes irrégulières et arrondies
- D. des glandes irrégulières et gyriformes
- E. des vaisseaux épaissis

Question 2

1 seule réponse exacte

Quel élément n'est pas indispensable à une endoscopie de qualité pour l'évaluation d'une gastrite chronique ?

- A. une pompe de lavage
- B. un endoscope haute définition
- C. une chromoendoscopie virtuelle
- D. une chromoendoscopie à l'indigo carmin
- E. la réalisation de biopsies

Question 3

1 seule réponse exacte

En cas de dysplasie de bas grade sur une biopsie antrale sans lésion visible, que doit-on proposer ?

- A. une gastrectomie
- B. une exérèse endoscopique large centrée sur la région biopsiée
- C. refaire une endoscopie précocement
- D. refaire une endoscopie dans 6 mois
- E. refaire une endoscopie dans 12 mois

→ Explorations morphologiques du grêle : quelles techniques pour quelles indications ?

Romain LEENHARDT (Paris)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes, en contexte de suspicion de saignement de l'intestin grêle, laquelle est vraie ?

- ❍ A. La suspicion de tumeur du grêle est une contre-indication à la réalisation d'une vidéocapsule endoscopique
- ❍ B. Une vidéocapsule endoscopique réalisée le plus précocement possible optimisera sa rentabilité diagnostique
- ❍ C. La rentabilité diagnostique de la scintigraphie aux érythrocytes marqués au Tc99m est excellente
- ❍ D. Une entéroscopie est réalisée après gastroscopie et coloscopie normales

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes, en cas de suspicion de maladie de Crohn grêlique, laquelle est vraie ?

- ❍ A. L'entéro-IRM est le seul examen de référence dans le bilan initial de la maladie
- ❍ B. L'échographie abdominale permet très rapidement d'affirmer ou non la présence d'un syndrome occlusif
- ❍ C. La réalisation d'une vidéocapsule du grêle sera précédée d'une capsule test de calibrage en cas de doute sur une sténose existante
- ❍ D. L'entéroscopie à visée diagnostique sera systématiquement réalisée afin d'obtenir une preuve histologique formelle

Question 3

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes, en cas de suspicion de saignement de l'intestin grêle, laquelle est vraie ?

- ❍ A. Une capsule de calibrage est systématiquement réalisée pour éliminer tout risque de rétention de capsule
- ❍ B. En cas de suspicion de tumeur du grêle, l'entéroclyse améliore les performances de l'imagerie en coupes
- ❍ C. La scintigraphie au Tc99m a une bonne sensibilité dans le diagnostic des tumeurs du grêle
- ❍ D. La vidéocapsule a une rentabilité diagnostique proche de 100 %

→ Douleurs abdominales chroniques de l'adulte : les causes rares à ne pas oublier

Benoit COFFIN (Colombes)

Question 1

1 seule réponse exacte

Une patiente de 55 ans ménopausée consulte pour des douleurs abdominales évoluant depuis 12 mois. Le bilan morphologique récent est négatif (endoscopies, imagerie en coupe). Elle est sous morphiniques depuis 2 ans pour des douleurs neuropathiques des membres inférieurs. Quelle est la réponse exacte parmi les affirmations suivantes ?

- ❍ A. Un amaigrissement est un facteur de gravité devant faire réaliser un second bilan endoscopique en urgence
- ❍ B. Il faut réaliser systématiquement des tests d'allergie alimentaire avec des dosages d'IgG spécifiques
- ❍ C. Un traitement par dérivés morphiniques au long cours peut entraîner des douleurs abdominales
- ❍ D. Une endométriose tardive doit être recherchée
- ❍ E. Une étude du microbiote doit être systématique pour rechercher une dysbiose

Question 2

1 seule réponse exacte

Le syndrome d'activation mastocytaire est diagnostiqué sur :

- ❍ A. Une élévation de la tryptasémie à au moins 3 fois la normale
- ❍ B. Une hyper-éosinophilie modérée
- ❍ C. Une urticaire généralisée déclenchée par le gluten
- ❍ D. Une augmentation des mastocytes sur les biopsies
- ❍ E. Un faisceau d'arguments cliniques et une réponse positive à un traitement par antihistaminiques

Question 3

1 seule réponse exacte

Au cours de la gastroentérite à éosinophiles, parmi les affirmations suivantes laquelle est exacte ?

- ❍ A. Il existe toujours un terrain allergique
- ❍ B. Une hyper-éosinophilie > 2 000/mL est un facteur prédictif d'échec au traitement
- ❍ C. Une sténose colique courte franchissable avec ressaut est très souvent retrouvée lors de la coloscopie
- ❍ D. Le traitement préconisé est une corticothérapie type MICI
- ❍ E. Il faut mettre le tube digestif au repos avec une nutrition entérale semi-élémentaire

Gastro-entérite à éosinophiles

Arnaud HOT

Service de médecins Interne, Hôpital E. Herriot, 69003 Lyon (France)
arnaud.hot@chu-lyon.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître sa définition et sa physiopathologie
- Savoir distinguer une gastro-entérite à éosinophiles primitive des autres causes
- Connaître la stratégie diagnostique
- Connaître les principes du traitement

LIEN D'INTÉRÊT

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêt à déclarer

MOTS-CLÉS

Gastro-entérite ; Éosinophiles ; IL-5 ; Corticothérapies

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Résumé

L'œsophagite à éosinophiles, la gastrite, l'entérite, et la colite à éosinophiles représentent un ensemble de pathologies définies comme étant les « eosinophilic gastrointestinal disorders » (1). Contrairement à l'œsophagite à éosinophiles, qui présente une incidence en nette augmentation, la gastrite, l'entérite et la colite à éosinophiles, rassemblées sous le nom de gastroentérite à éosinophiles (GEE), restent des entités rares. Dans de nombreux cas, l'inflammation pourrait être déclenchée par des allergènes ingérés. Ce travail fait un état des lieux des connaissances concernant l'épidémiologie, les manifestations cliniques, les modalités diagnostiques et les options thérapeutiques de la GEE.

Introduction

L'avènement de la biologie moléculaire et des séquençages à haut débit a permis de mieux connaître les polynucléaires éosinophiles (PNE). Dans le sang, ils représentent environ 1-5 % des globules blancs. Ils sont au centre de nombreuses pathologies, l'allergie, les défenses antiparasitaires, et sont des acteurs de nombreuses maladies inflammatoires chroniques. L'éosinophile contient au sein de son cytoplasme de nombreux granules contenant la major basic protein (MBP), l'« eosinophil-derived neurotoxin », des enzymes hydrolytiques et la peroxydase. Ces molécules contribuent à la lyse de nombreux parasites, inaccessibles à la phagocytose. Ils sont fabriqués par la moelle osseuse et leur facteur de croissance spécifique est l'interleukine-5.(2)

Ces cellules ont un fort tropisme tissulaire et sont capables de résider dans de nombreux tissus. Le tube digestif normal contient de nombreux éosinophiles mais leur distribution n'est pas homogène. Ils sont en effet absents de l'œsophage normal (3). Ils sont en revanche présents dans l'estomac normal et leur nombre va croissant vers l'intestin grêle distal, pour atteindre une concentration maximale au niveau de l'iléon terminal et du côlon droit (3). Un accroissement du nombre de PNE dans le tractus digestif est observé dans différentes maladies qui sont réunies sous le nom de *eosi-*

nophilic gastrointestinal disorders (EGID), comprenant l'œsophagite à éosinophiles, la gastrite, l'entérite, et la colite à éosinophiles. Nous allons limiter notre propos à la gastroentérite à éosinophiles (GEE).

Épidémiologie, mécanismes physiopathologiques

La GEE rassemble des atteintes inflammatoires du tractus digestif caractérisées par la présence des PNE, en l'absence de toute autre maladie pouvant expliquer leur présence anormale. L'ensemble du tractus digestif peut être atteint, de manière localisée, multiple ou étendue. La prévalence de la GEE est estimée à 25/ 100 000 habitants aux États-Unis. Ces maladies sont beaucoup moins fréquentes que l'œsophagite à éosinophiles dont la prévalence est estimée à environ 50/ 100 000 habitants. Les GEE se rencontrent chez les patients à tout âge. Il existe toutefois un pic observé autour de 30 ans, cette pathologie est plus fréquemment rencontrée chez les hommes.(4)

La GEE est souvent considérée comme une maladie allergique. Cette hypothèse est soutenue par un taux élevé d'IgE retrouvé chez de nombreux patients, définis comme étant allergiques, ainsi que par une amélioration des symptômes sous un régime d'éviction de certains allergènes. La moitié des patients atteints de GEE présente d'autres « manifestations de l'allergie » contemporaines comme un asthme, une polypose nasale, une rhinite, une conjonctivite où un eczéma. (5) Le mécanisme physiopathologique demeure encore mal connu, mais certaines hypothèses ont été émises :

Secondairement à une exposition à des allergènes, les lymphocytes TH2 se différencieraient en TH2 IL5+, c'est-à-dire sécrétant de l'IL-5 et induiraient une infiltration des tissus par les éosinophiles (6). La persistance des éosinophiles au sein des tissus est favorisée par la présence de cytokines comme IL-3 et IL-5, mais aussi des chimiokines comme CCL26, responsable de l'homing tissulaire des PNE. Ainsi, l'éosinophilie tissulaire pourrait être pérennisée et les PNE entretiendraient à leur tour une inflammation locale via la libération de protéines cytotoxiques, présentes au sein de leurs granules cytoplasmiques. Bien qu'inconstante au cours des GEE, l'hyperéosinophilie pourrait s'intégrer dans les syndromes hyperéosinophiliques chroniques (7).

La GEE est souvent classée comme une manifestation tissulaire des Syndromes Hyper Eosinophiliques (SHE). Les SHE sont définis par l'existence d'une HE chronique (plus de 6 mois), habituellement > 1 500/mm^3, et s'accompagnant d'un retentissement clinique avec la présence d'une atteinte d'organe directement lié à la présence de PNE dans les tissus. Les SHE rassemblent des entités clinico-biologiques et physiopathologiques très diverses. Il est désormais classique d'inclure au sein des SHE des maladies caractérisées par une hyperéosinophilie sanguine et tissulaire comme la pneumopathie à éosinophiles, la gastroentérite à éosinophiles, la cellulite à éosinophiles, les myocardites ou cystites à éosinophiles (8).

L'avènement des nouveaux outils de biologie moléculaire a permis de classer les SHE, et de proposer ainsi une prise en charge adaptée à chaque type. On distingue classiquement 4 grandes entités : 1) les SHE clonaux qui correspondent à un véritable syndrome myéloproliferatif, l'exemple le plus caractéristique reste celui de la leucémie à éosinophiles chronique due à la délétion 4q12 responsable de la fusion des gènes FIP1L1/PDGFRA. 2) les SHE réactionnels incluant des hyperéosinophilies de toutes causes et c'est souvent le traitement de la cause sous-jacente qui permet le contrôle de l'hyper éosinophilie. Cette catégorie inclue les SHE dits lymphoïdes qui est un syndrome lymphoproliferatif T indolent caractérisé par une sécrétion d'IL-5 excessive ; 3) les SHE restant idiopathiques malgré des explorations exhaustives. 4) Les SHE familiaux qui restent encore mal définis (9).

Les manifestations cliniques

Une GEE doit être suspectée chez un patient présentant des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, des diarrhées, une perte de poids, ou une ascite, associés à une éosinophilie sanguine (PNE > 0,5 G / l) ou une anamnèse d'allergie ou d'intolérance alimentaire. L'évaluation d'un patient suspect d'une GEE nécessite tout d'abord l'exclusion d'autres causes d'éosinophilie. Le diagnostic se base sur la présence d'une infiltration significative du tube digestif par des PNE, vérifiée histologiquement, en l'absence d'éosinophilie dans les autres organes (10). La présentation clinique reste donc souvent non spécifique et dépend essentiellement de la localisation de la maladie mais également de la profondeur de l'atteinte de la paroi intestinale. Dans la plupart des cas, l'atteinte est superficielle et concerne donc essentiellement la muqueuse, pour laquelle les symptômes vont de douleurs abdominales avec nausées, vomissements et diarrhées jusqu'au syndrome de malabsorption avec amaigrissement (11). Plus rarement, la GEE se présente sous forme d'une obstruction inflammatoire induisant alors un iléus mécanique. Cette situation est plus fréquente en cas d'atteinte de la musculeuse, ou encore sous forme d'une ascite à éosinophiles en cas d'atteinte de la sous-séreuse (9).

Le diagnostic différentiel se pose avec les infections parasitaires, essentiellement les maladies hémato-oncologiques, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, le syndrome hyperéosinophilique idiopathique, la panartérite noueuse, la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg-Strauss) et l'histiocytose Langerhansienne (1).

L'interrogatoire doit recueillir la prise de médicaments ou de suppléments diététiques pouvant induire une éosinophilie, la notion d'un séjour à l'étranger, ainsi que les habitudes alimentaires du patient. Il faut par ailleurs établir un inventaire des autres manifestations liées à une hyper éosinophilie, cutanée et pulmonaire notamment.

Démarche diagnostique

En présence d'une hyperéosinophilie accompagnée de manifestations digestives, plusieurs pathologies doivent être évoquées : Outre les parasitoses, il faut savoir évoquer une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, une maladie cœliaque ou une mastocytose systémique (intérêt dans ce

dernier cas d'un dosage de tryptase sérique et d'un marquage CD117, CD2 et CD25 sur les biopsies) (12).

En dehors de l'hyper éosinophilie, il n'y a pas de syndrome inflammatoire biologique. En cas d'atteinte muqueuse profonde, on peut retrouver une carence martiale sur malabsorption et/ ou spoliation, ainsi qu'une hypoalbuminémie s'il existe une entéropathie exsudative.

L'exploration de l'hyperéosinophilie doit rester simple : un frottis sanguin, une cytométrie lymphocytaire avec analyse du réarrangement du récepteur T pour rechercher un clone lymphocytaire T, des dosages de vitamine B12, IgE, IgM, IgG, et de la tryptase. Il est inutile de faire davantage d'explorations complémentaires pour l'éosinophilie. Il est désormais admis qu'un taux normal de vitamine B12 dans un contexte d'hyper éosinophilie permet d'exclure un syndrome hyperéosinophilique clonal. Ce dernier sera aussi éliminé par un test de corticosensibilité. En effet, les hyperéosinophilies clonales sont cortico résistantes.

La gastroscopie et la coloscopie, vont confirmer le diagnostic *via* l'histologie. L'aspect macroscopique à l'endoscopie n'est pas spécifique : la muqueuse peut être érythémateuse, avec ou sans érosions voire normale. De nombreuses biopsies sont souvent nécessaires tant au niveau des zones macroscopiquement pathologiques qu'en zone saine. Les biopsies sont souvent suffisantes pour confirmer le diagnostic. Elles sont parfois négatives, essentiellement dans les atteintes de la musculeuse et de la sous-séreuse.

Le diagnostic histologique de GEE repose toujours sur les critères que Ingle et Hinge ont définis comme critères diagnostiques : une infiltration éosinophilique dépassant 50 PNE /HPF, en l'absence de toute autre cause d'éosinophilie intestinale et d'infiltration éosinophilique de tout autre organe extradigestif (13).

La **figure 1** résume la démarche diagnostique devant une suspicion de GEE.

Figure 1 : Arbre décisionnel devant une suspicion de GEE

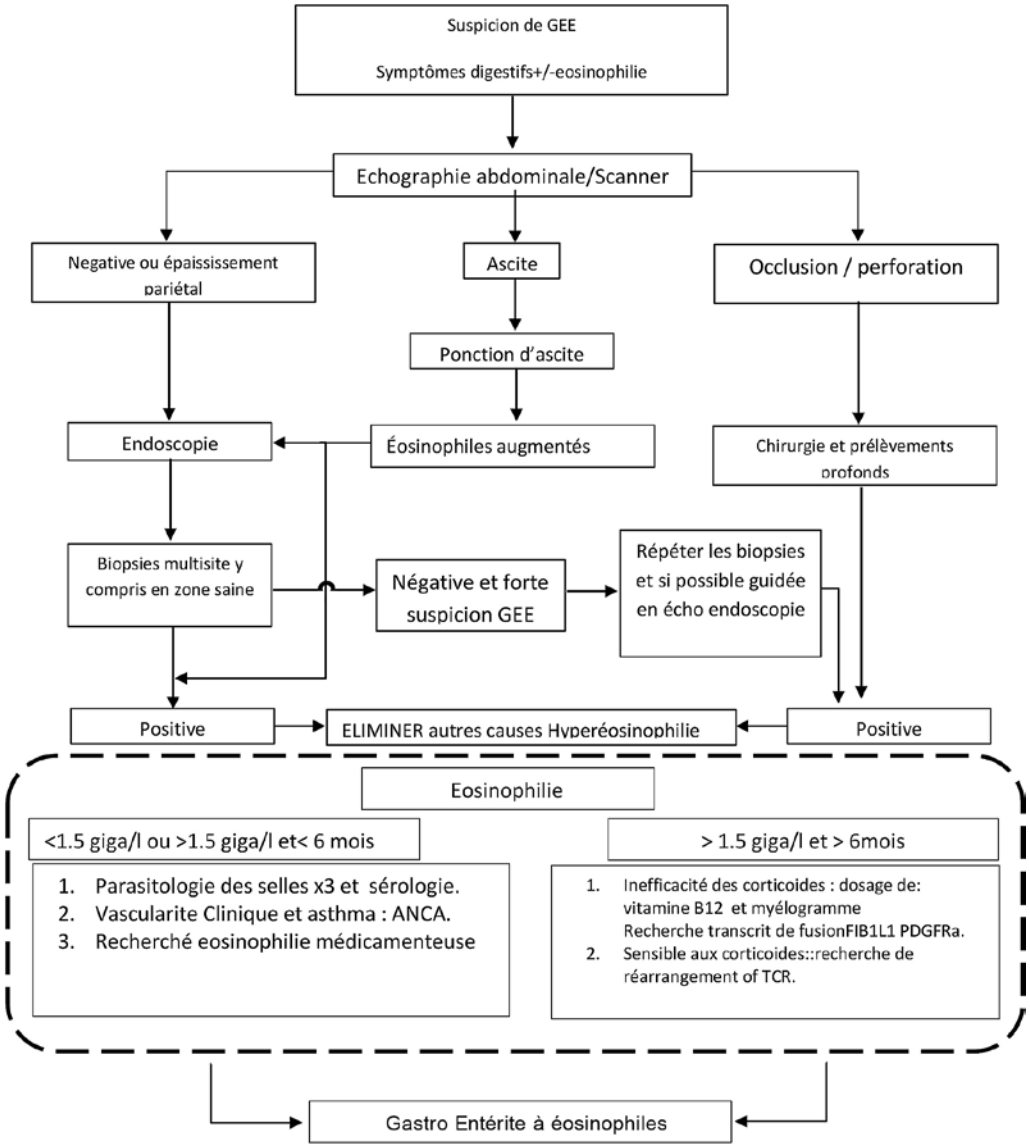


Fig. 1 : Arbre diagnostique des GEE

Traitement

L'évolution des GEE reste imprévisible. Bien que rare, la guérison spontanée reste possible. Des cas sévères avec progression vers un état de malnutrition ont également été décrits (14).

Les recommandations thérapeutiques font encore défaut. Chez les patients symptomatiques ou ceux présentant un syndrome de malabsorption, une éviction des allergènes les plus fréquemment impliqués (soja, blé, œufs, lait, cacahuètes, crustacés) peut être essayée, le plus souvent pour une durée de six semaines. Ces régimes sont rarement efficaces et la récidive fréquente.

Un traitement par corticostéroïdes est recommandé dans les cas sévères. Par exemple la prednisone à la dose de 40 mg par jour et un sevrage rapide sur 4 semaines Malgré un faible niveau de preuve, les corticoïdes systémiques sont souvent utilisés et les séries publiées rapportent une efficacité chez la majorité des patients atteints de GEE. Le budésonide peut être envisagé comme alternative. Peu de données sont cependant disponibles. L'émergence de thérapies ciblées, en particulier les anticorps monoclonaux visant l'IL-5 sont désormais disponibles dans le GEE et semblent bénéfiques pour prévenir les récidives, tout en ayant un bon profil de tolérance. Seules des observations éparses ont été publiés mais elles sont rassurantes en terme de tolérance et prometteuses en termes d'efficacité. Il semble raisonnable de proposer ce traitement en cas de GEE corticodépendante (15). Actuellement, trois biothérapies sont disponibles sur le marché, il s'agit de mépolizumab, le reslizumab et le benralizumab développés initialement pour l'asthme à éosinophiles ; ce sont des anticorps monoclonaux qui bloquent l'IL-5 ou son récepteur. Ils sont tous utilisés en sous cutané, avec des fréquences d'injection variables. Ils ont un rôle d'épargne cortisonique très important. Ils sont souvent bien tolérés en dehors de céphalées fréquentes et d'épisodes infectieux souvent mineurs. Leur utilisation reste encore anecdotique dans les atteintes digestives en dehors de l'œsophagite à éosinophilie. Quelques observations ont illustré leur efficacité dans le GEE.

La GEE, entité rare, peut s'intégrer dans un cadre plus large de maladies à éosinophile. L'augmentation de la fréquence des pathologies allergiques, et cela même chez les adultes, pourrait s'accompagner d'une augmentation de la fréquence des GEE. L'arrivée des biothérapies va en modifier le traitement, en particulier dans les formes sévères autorisant ainsi une épargne cortisonique. Il faut savoir évoquer ce diagnostic précocement surtout en présence d'une hyper éosinophilie.

Bibliographie

1. Gonsalves, N. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. Clinic Rev Allerg Immunol 57. 2019,272–85.
2. Klion AD, Ackerman SJ, Bochner BS. Contributions of Eosinophils to Human Health and Disease. Annu Rev Pathol. 2020; 15: 179–209. 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032756
3. Sunkara T, Rawla P, Yarlagadda KS, Gaduputi V. Eosinophilic gastroenteritis: diagnosis and clinical perspectives. Clin Exp Gastroenterol. 2019;12:239–53
4. Jensen ETMC, Kappelman MD, Dellon ES. Prevalence of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis: estimates from national administrative database. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;62:36–42.
5. Grandinetti T, Biedermann L, Bussmann C, Straumann A, Hruz P. Eosinophilic Gastroenteritis: Clinical Manifestation, Natural Course and Evaluation of Treatment with Corticosteroids and Vedolizumab. Dig Dis Sci. 2019;64:2231–41.
6. Uppal V, Kreiger P, Kutsch E. Eosinophilic gastroenteritis and colitis : A comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol 2016;50:175–88.
7. Prussin C, Lee J, Foster B. Eosinophilic gastrointestinal disease and peanut allergy are alternatively associated with IL-5+ and IL-5(-) T(H)2 responses. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1326–32.
8. Shomali W, Gotlib J (2022) World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 97(1):129–148
9. Butt NM *et al* (2017) Guideline for the investigation and management of eosinophilia. Br J Haematol 176(4):553–572
10. Ingle SB, Hinge CR. Eosinophilic gastroenteritis : An unusual type of gastroenteritis. World J Gastroenterol 2013;19:5061–6.
11. Talley NJ, Shorter RG, Philips RF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: A clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. Gut 1990;31:54–8.
12. Sasaki Y, Abe Y, Mizumoto N, Nomura E, Ueno Y. Small Bowel Endoscopic Features of Eosinophilic Gastroenteritis. Diagnostics (Basel). 2022 Dec 30;13(1):113.
13. Ingle SB, Hinge Ingle CR. Eosinophilic gastroenteritis: an unusual type of gastroenteritis. World J Gastroenterol. 2013 Aug 21;19(31):5061-6.
14. Reed C, Woosley JT, Dellon ES. Clinical characteristics, treatment outcomes, and resource utilization in children and adults with eosinophilic gastroenteritis. Dig Liver Dis. 2015 Mar;47(3):197-201.
15. Kuang FL, De Melo MS, Makiya M, Kumar S, Brown T, Wetzler L, *et al.* Benralizumab Completely Depletes Gastrointestinal Tissue Eosinophils and Improves Symptoms in Eosinophilic Gastrointestinal Disease. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Jun;10(6):1598-1605.

ABRÉVIATIONS

PNE : Polynucléaires éosinophiles

GEE : gastro entérites éosinophiles

IL-5 : interleukine 5

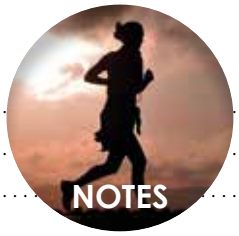
EGID : Eosinophilic Gastrointestinal Disorders

SHE : Syndrome Hyper-Eosinophilique

5

Les cinq points forts

- La gastroentérite à éosinophiles (GEE) est définie par une infiltration isolée de la paroi de l'estomac, de l'intestin grêle et/ou du côlon par des polynucléaires éosinophiles.
- Les diagnostics différentiels de GEE sont les MICI, les causes parasitaires, systémiques, médicamenteuses et hématologiques d'hyperéosinophilie.
- Les allergies alimentaires sont probablement impliquées dans la physiopathologie.
- La présentation clinique varie en fonction du segment de tube digestif concerné et de la profondeur de l'atteinte pariétale (muqueuse, musculeuse, sous-séreuse).
- Le traitement repose sur les corticostéroïdes systémiques ou topiques, les immunosuppresseurs et les anticorps monoclonaux ciblant l'IL-5.


NOTES

Prise en charge de l'ingestion de caustique

Mircea CHIRICA

Service de Chirurgie Digestive, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, Boulevard de la Chantourne
38700 La Tronche, France

mchirica@chu-grenoble.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les différents caustiques, leurs mécanismes de toxicité et leurs potentielles gravités
- Savoir évaluer la gravité de l'ingestion de caustique
- Savoir organiser la prise en charge lors des 24 premières heures
- Connaître les modalités de la prise en charge ultérieure

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec sa communication

MOTS-CLÉS

Ingestion de caustiques ; Tomodensitométrie ; Fibroscopie œsogastroduodénale ; Œsogastrectomie totale ; Résection étendue

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Résumé

Les brûlures caustiques du tractus digestif supérieur constituent une urgence médico-chirurgicale dont la gestion fait l'objet d'évolutions significatives ces dernières années. La prise en charge est multidisciplinaire nécessitant l'intervention de réanimateurs, chirurgiens viscéraux, radiologues, gastro-entérologues et psychiatres. La plupart des ingestions sévères ont lieu dans un contexte d'autolyse. Les produits caustiques les plus souvent en cause sont les bases fortes, les acides et les oxydants. La tomodensitométrie permet une meilleure appréciation du caractère transmural de la nécrose caustique et a tendance à remplacer la fibroscopie œsogastrique dans cette indication. L'intégration de la tomodensitométrie dans l'algorithme thérapeutique a permis une meilleure sélection des candidats à la chirurgie ainsi qu'une amélioration de la survie et des résultats fonctionnels. La réalisation d'une endoscopie œsogastrique en urgence n'est pratiquement plus indiquée chez l'adulte, en dehors des cas exceptionnels de contre-indication à la réalisation de la TDM ou de son indisponibilité. Environ 10 % de patients nécessitent une chirurgie en urgence pour le traitement des lésions caustiques. L'intervention la plus souvent nécessaire est l'œsogastrectomie totale par stripping. Une gastrectomie totale avec esophagojejunostomie est réalisée en cas de nécrose gastrique isolée, alors qu'une œsophagectomie avec préservation gastrique n'est plus indiquée car il n'existe pas de nécrose isolée de l'œsophage. L'extension de la nécrose aux organes de voisinage (arbre trachéo-bronchique, duodénum, pancréas, côlon) garde un pronostic sombre mais reste compatible avec la survie au prix de résections entendues. La morbidité globale des résections digestives dépasse 60 % et la mortalité est de 16 %. Une prise en charge psychiatrique est indispensable après toute ingestion volontaire de caustique.

Introduction

L'ingestion de substances caustiques est un événement rare dont les conséquences sont potentiellement dramatiques (1). La prise en charge de ces patients nécessite une approche multidisciplinaire impliquant des médecins urgentistes, des

FMC HGE : Organisme certifié Qualiopi pour la catégorie "actions de formation"

chirurgiens, des radiologues, des anesthésistes-réanimateurs, des gastro-entérologues, des otorhinolaryngologistes et des psychiatres. L'évènement qui engage le pronostic vital et fonctionnel des patients est la survenue d'une nécrose transmurale de la paroi digestive (2). Dans cette situation, une exérèse viscérale en urgence est nécessaire afin de prévenir le décès par perforation digestive ou par extension de la brûlure aux organes de voisinage (3,4). Les recommandations sur la prise en charge de ces patients ont changé de façon significative pendant la dernière décade (1). Le diagnostic de nécrose transmurale guidant l'indication de résection digestive a reposé pendant des années sur l'endoscopie digestive réalisée en urgence (-8). Des travaux récents ont permis d'établir la supériorité de la tomodensitométrie par rapport à l'endoscopie pour détecter le caractère transmural de la nécrose caustique (9-12). Le but de ce travail est de décrire la prise en charge en urgence de brûlures caustiques du tractus digestif supérieur à la lumière des évolutions récentes sur le sujet.

Épidémiologie

L'épidémiologie des ingestions de substances caustiques au monde est relativement peu connue (1). Une analyse récente des donnés de la base PMSI (Programme De Médicalisation Des Systèmes D'informations) (13) réalisée en France sur une période de 10 ans (2010-2019) (14) a permis de colliger 3 544 patients admis en urgence après ingestion de caustique. Ces patients représentaient un faible pourcentage (0,016 %) des admissions en urgences pendant cette période. Une nécrose digestive étendue nécessitant une chirurgie en urgence était présente chez 11 % de patients alors que 89 % des patients ont pu bénéficier d'un traitement non-opératoire. L'âge médian de la population était de 49 ans avec une légère prédominance masculine (52 %). L'ingestion était volontaire chez 3 163 (89 %) d'entre-eux dont 2 546 (72 %) patients étaient porteurs d'une maladie psychiatrique préexistante. Le nombre d'admissions annuelles était stable dans le temps alors que pour des raisons inconnues le nombre des ingestions accidentelles avait augmenté progressivement passant de < 5 % au début de l'étude à 20 % à la fin de l'étude (14).

Produits en cause

Les substances caustiques sont à l'origine de nécroses tissulaires profondes et irréversibles. L'identification de la composition exacte du produit ingéré par l'intermédiaire d'un centre antipoison est essentielle car en plus d'une toxicité purement locale, certains agents peuvent avoir une toxicité systémique associée.

Les lésions rencontrées varient selon la quantité, la forme et la nature du produit ingéré. L'ingestion massive d'un produit caustique fort, souvent volontaire, induit des lésions diffuses et sévères alors qu'une absorption accidentelle provoque des lésions peu sévères. La quantité de produit ingérée est un facteur pronostic majeur, difficile à évaluer car souvent minimisée par les patients et exagérée par l'entourage. Les adultes peuvent ingérer 30 à 50 ml de liquide lors d'une gorgée normale tandis qu'une grande gorgée lors d'une ingestion volontaire peut atteindre 60 à 90 ml ; l'ingestion de plus de 50 ml d'agents forts entraîne invariablement des lésions digestives très graves (5).

La forme du produit avalée conditionne le siège et les caractéristiques des lésions. Les produits solides et les gels provoquent préférentiellement des lésions oropharyngées et de l'œsophage proximal. Les agents liquides progressent vite dans la filière digestive et entraînent des lésions de l'œsophage et de l'estomac. Les agents volatiles peuvent être facilement inhalées.

Dans une étude récente de l'équipe de l'Hôpital Saint Louis qui reflète bien la situation en France, les substances ingérées le plus souvent étaient des base fortes (55 %) suivies d'oxydants de type Javel (25 %) et d'acides forts (20 %) (2). Aux États Unis, 20 % des lésions sévères sont imputées à un seul produit à base d'hydroxyde de sodium, le Liquid-Plumr® (15), alors que l'acide chlorhydrique contenu dans les liquides de batteries est la principale substance en cause en Inde, à Taiwan et en Afrique du Nord (15).

Les bases fortes (Destop®) ont un pH > 13 et induisent des brûlures sévères, même après ingestion en faible quantité. Leur forte viscosité explique les localisations essentiellement oro-pharyngées et œsophagiennes des lésions (7). Leur ingestion massive induit une nécrose œsogastrique diffuse avec des délais d'installation des lésions maximales de 3 à 6 heures. Les bases sont à l'origine d'une nécrose de liquéfaction qui intéresse rapidement toutes les couches pariétales (16,17).

Les acides forts (acide chlorhydrique, acide sulfurique, acide nitrique) ont un pH < 1 et les formes concentrées ont une causticité semblable à celle des bases fortes. L'émission de vapeur lors de l'ingestion peut induire des lésions trachéo-bronchiques. Après ingestion massive d'acides, les lésions sévères sont localisées principalement au niveau de l'estomac et du duodénum, en raison de leur grande fluidité (18). Les acides provoquent une nécrose de coagulation (16,17), avec des lésions de surface d'emblée maximales qui tendent à limiter l'extension des lésions vers les plans profonds ; en cas d'ingestion massive les acides, tout comme les bases fortes, produisent des nécroses transmurales de l'œsophage et de l'estomac (19).

L'eau de Javel est le principal oxydant ingéré en France et généralement il s'agit de formes diluées qui n'induisent pas de lésions sévères. Les oxydants entraînent une dénaturation des protéines, notamment par la transformation des acides aminés en aldéhydes. Malgré leur faible causticité il faut rester vigilants car des nécroses œsogastriques nécessitant une œso-gastrectomie totale ont été décrites après ingestion de Javel. D'autres produits moins fréquemment en cause ont des toxicités locales spécifiques. L'ingestion d'ammoniac est souvent associée à une consommation de cocaïne et induit des lésions sévères (gastrite hémorragique superficielle, pneumopathie d'inhalation) chez 13 % des patients (20).

Certains produits caustiques ont en plus de leur toxicité locale, des effets systémiques qui peuvent engager le pronostic vital. Ainsi, le formaldéhyde et les acides fluorhydriques, oxalique et phosphorique sont de puissants chélateurs du calcium et peuvent entraîner des fibrillations ventriculaires.

Evolution spontanée des lésions caustiques sévères

En cas de nécrose transmurale de la paroi digestive, la brûlure peut donner lieu à une perforation digestive ou s'étendre par contiguïté aux organes de voisinage dans le médiastin et l'abdomen. Les principaux organes atteints dans l'abdomen sont le côlon et le mésocôlon transverse, le pancréas, la rate et le lobe gauche du foie (3). Dans le thorax, une atteinte par contiguïté de l'arbre trachéo-bronchique peut évoluer vers une perforation trachéale ou bronchique ou vers la constitution de fistules trachéo-œsophagiennes ou broncho-œsophagiennes dont le pronostic est péjoratif (21). En cas d'inhalation de vapeurs caustiques surviennent des pneumopathies secondaires d'évolution souvent fatale (22).

À distance de l'épisode d'ingestion, des complications à type d'hémorragie (23) et de fistulisation dans des structures de voisinage [côlon (7), aorte (24)] peuvent survenir pendant le premier mois. En dehors de ces complications, les phénomènes inflammatoires régressent et une sclérose rétractile pourvoyeuse de sténoses s'installe, demeurant évolutive environ 4 mois (12). L'apparition d'un reflux gastro-œsophagien a été rapporté à distance par diminution du tonus du sphincter inférieur (25) et du péristaltisme de l'œsophage (26). Le risque de dégénérescence néoplasique de l'œsophage cicatriciel reste présent mais a été certainement surestimé dans la littérature (1).

Prise en charge en urgence

La prise en charge précoce de ces patients doit atteindre un quadruple objectif : ne pas aggraver les lésions caustiques, contrôler et traiter les défaillances d'organes, traiter les effets systémiques éventuels et réaliser un bilan lésionnel.

Prise en charge préhospitalière

Dès la prise en charge des patients il faut proscrire tout geste qui expose à une aggravation des lésions par « second passage » du produit dans la filière digestive tels que le décubitus dorsal, les lavages gastriques, la mise en place d'une sonde gastrique, les vomissements induits. Toute tentative de neutralisation des agents caustiques est déconseillée car augmente le risque d'inhalation et d'aggravation des brulures par réactions exothermiques. Il faut essayer d'identifier le produit ingéré ainsi que déterminer la prise de toxiques associés (alcool, drogues, etc.). Il faut enlever les vêtements souillés, laver la peau atteinte, mettre en place un abord vasculaire, maintenir l'oxygénation du patient soit par oxygénothérapie au masque soit par intubation orotrachéale en cas de détresse respiratoire majeure (27). Après avoir assuré l'analgésie avec des produits non sédatifs chez un patient en ventilation spontanée en position proclive à 45° il est recommandé de le diriger vers une structure multidisciplinaire (réanimation, chirurgie digestive, endoscopie digestive et bronchique) spécialisée (1).

Prise en charge hospitalière

Le traitement médical intra-hospitalier est symptomatique et vise à maintenir l'homéostasie et à combattre les détresses vitales. En attendant les résultats du bilan lésionnel et la décision thérapeutique, une prise en charge dans un service de déchocage en réanimation est préférable. Le malade doit rester en position demi-assise pour prévenir une inhalation caustique. Si une voie veineuse centrale est nécessaire, elle doit être posée du côté droit pour permettre la réalisation d'une cervicotomie gauche. En cas de lésions pharyngolaryngées sévères, une intubation orotrachéale peut s'avérer nécessaire ; pour éviter les phénomènes d'inhalation elle est au mieux réalisée vigile sous fibroscopie ou par une induction séquence rapide. L'administration systématique d'une médication antiacide, d'une antibiothérapie ou d'une corticothérapie n'ont pas fait preuve à ce jour de leur efficacité (1).

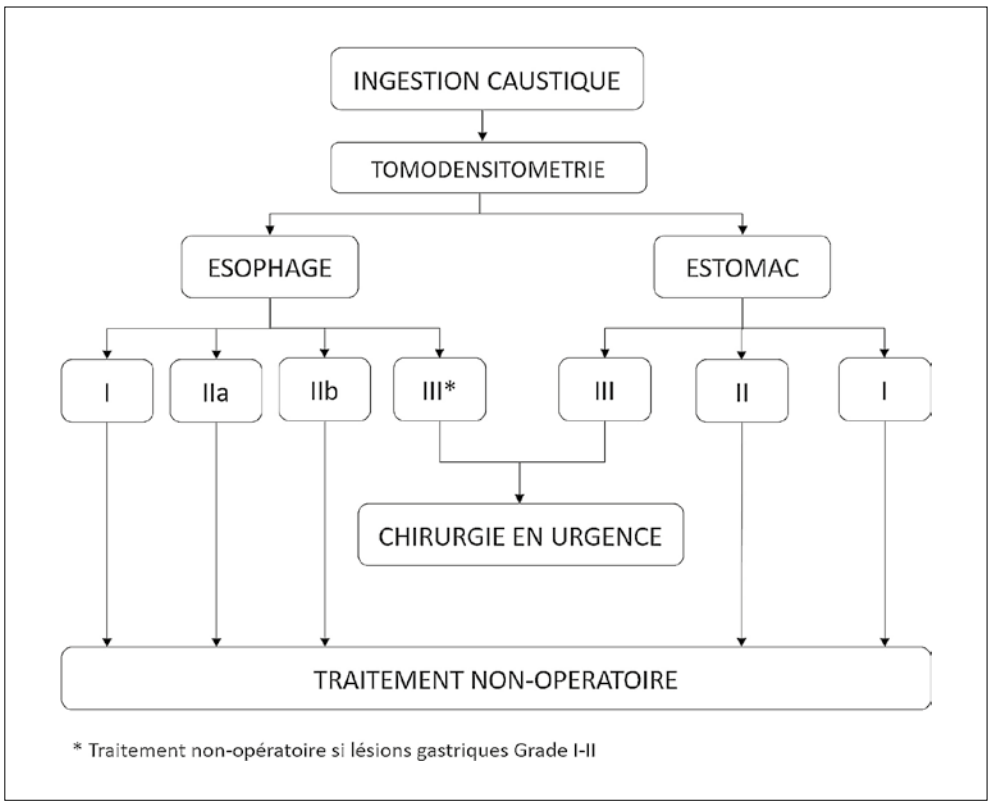
Bilan lésionnel

Au cours de la dernière décade, l'évaluation morphologique des lésions caustiques en situation d'urgence a subi un changement de paradigme majeur. L'endoscopie a été progressivement remplacé par la tomodensitométrie (TDM) qui est devenue l'examen de choix (1,10,28). En France, on a assisté à une augmentation progressive de l'utilisation de la TDM dans cette indication, alors que l'utilisation de l'endoscopie était stable (14). L'absence d'investigation complémentaire chez un tiers de malades est préoccupante (14) en sachant qu'il n'existe pas de parallélisme anatomoclinique après ingestion de caustique (29).

Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne

Le rôle de la TDM dans la prise en charge en urgence des ingestions caustiques a été étudié de façon approfondie par l'équipe chirurgicale de l'Hôpital Saint Louis (2,9,11,12) ; l'ensemble de ces travaux ont permis de définir la place actuelle de la TDM dans l'algorithme thérapeutique (10). Il a d'abord été montré que la TDM permettait de déceler de façon fiable la présence d'une nécrose transmurale de la paroi œsophagienne (11). Par rapport à l'endoscopie, l'utilisation de la TDM permettait d'améliorer la sélection pour la chirurgie des patients avec des lésions œsophagiennes graves. Ceci s'était traduit par une diminution significative du nombre de résections œsophagiennes non justifiées, une amélioration de la survie et de la qualité de vie de patients (11). En étendant ensuite l'utilisation de la TDM à l'ensemble des ingestions de caustique, il a été montré une excellente corrélation entre l'absence de prise de contraste après injection de produit de contraste et la présence d'une nécrose transmurale de la paroi digestive (9). La lecture aveugle des examens de TDM par des radiologues avec des degrés variables d'expertise montrait une excellente corrélation inter- observateur concernant le caractère transmural de la nécrose digestive (9). Cette étude (9) avait aussi permis de confirmer que l'endoscopie ne modifiait jamais une décision prise par la seule TDM. Une étude ultérieure montrait que la TDM surpassait l'endoscopie pour prédire le risque de sténose œsophagienne (12). Sur la base de ces données, l'endoscopie digestive avait été enlevée de l'algorithme de prise en charge des ingestions caustiques à partir de janvier 2015 (2). Dans les 5 ans ayant suivi ce changement 294 patients consécutifs ont été traités en utilisant un algorithme basé sur les données de la TDM seule. En comparant leur devenir avec celui de 120 patients évalués avec un algorithme combinant TDM et endoscopie il n'a pas

Figure 1 : Algorithme de prise en charge en urgence des ingestions caustiques



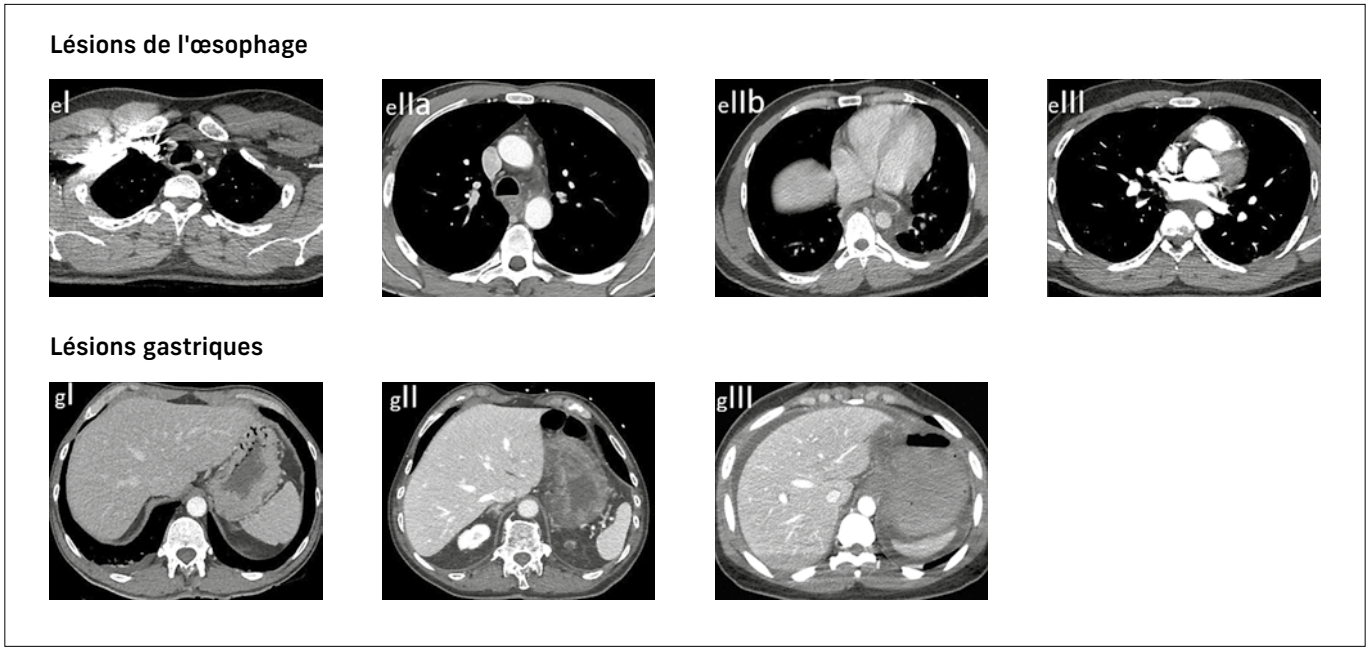
La TDM cervico-thoraco-abdominale est idéalement pratiquée 3 à 6 heures après l'ingestion. L'examen est réalisé sur un scanner 40 barrettes (Brilliance-40 CT ; Philips Healthcare Medical Systems, Cleveland, Ohio, États-Unis). Les paramètres d'acquisition sont : épaisseur de coupes de 2 mm, intervalle de reconstruction 1 mm, filtre de reconstruction standard, temps d'acquisition de 18 à 25 s. Deux acquisitions successives sont réalisées du cou jusqu'aux crêtes iliaques, sans puis 90 s après injection intraveineuse de 2 ml/kg de produit de contraste iodé non ionique à un débit de 2 ml/s (Iomeron®350, Bracco, Courcouronnes, France ou Xenetix® 350, Guerbet, Villepinte, France). L'examen doit être réalisé sans opacification digestive afin de ne pas gêner l'étude des parois digestives (9,11).

été trouvé de différence de survie entre les patients pris en charge avec et sans endoscopie (2). Ces données récentes (2) valident l'utilisation d'un algorithme thérapeutique base sur la TDM seule dans la prise en charge en urgence des ingestions caustiques (**figure 1**).

Afin de pouvoir appliquer avec succès cet algorithme en pratique clinique, il est important de connaître quelques aspects sémiologiques spécifiques de la TDM après ingestion de caustique.

Une classification radiologique détaillée des lésions caustiques de l'œsophage et de viscères abdominaux (estomac, duodénum, intestin grêle, côlon) avec des implications cliniques majeures a été proposée sur la base d'une expérience totalisant plus de 500 examens TDM[10]. Cette classification (**figure 2**) a une valeur prédictive prouvée pour la survie (2), le risque de développer une sténose œsophagienne (12) et le résultat fonctionnel des patients (2).

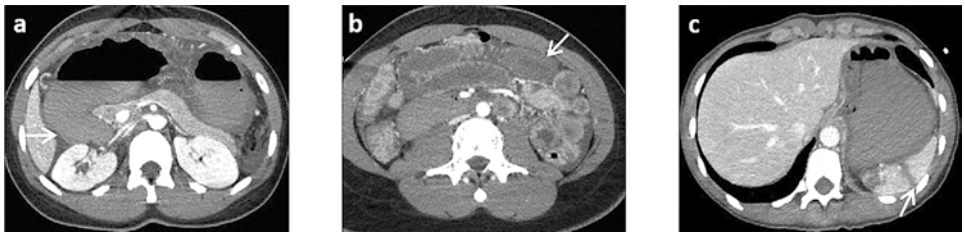
Figure 2 : Classification tomodensitométrique des lésions caustiques de l'œsophage et de l'estomac



Lésions œsophagiennes

Les lésions œsophagiennes ont été classées en quatre grades de sévérité croissante. Les œsophagites caustiques de Grade I correspondent à des lésions minimes. L'aspect radiologique est normal avec un œsophage non dilaté ayant des parois parfaitement visibles sur les coupes sans injection et prenant le contraste de façon homogène. Il n'y a pas d'infiltration ou d'épanchement péri-œsophagien. Ces patients sont réalimentés immédiatement et peuvent quitter l'hôpital rapidement ; le risque de sténose à distance est nul) (12). Les œsophagites Grade IIa montrent un aspect « en cocarde » une prise de contraste interne correspondant à une muqueuse inflammatoire mais pas complètement nécrosée et une prise de contraste externe correspondant à la musculeuse œsophagienne. Il peut s'y associer une infiltration de la graisse péri-œsophagienne. Dans la plupart de cas la réalimentation orale ne pose pas problème et le risque de sténose œsophagienne est inférieur à 20 % (12). Les Grades IIb montrent une prise de contraste externe et fine de la paroi de l'œsophage qui est dilaté, rempli par la muqueuse nécrosée qui ne prend plus le contraste. L'infiltration de la graisse péri-œsophagienne est constante. Le risque de survenue de sténose œsophagienne est supérieur à 80 % (12). Les lésions de Grade III correspondent à des lésions de nécrose transmurale et se caractérisent par l'absence de prise de contraste de la paroi œsophagienne localisée ou étendue. La lumière œsophagienne est souvent dilatée et augmentée de volume. Une infiltration tissulaire et/ ou un épanchement péri œsophagien sont habituellement associés.

Figure 3 : Ingestion massive de caustique provoquant des lésions de nécrose du duodénum (a) de l'intestin grêle (b) et de la rate (c)



Lésions des viscères abdominaux

Les lésions gastriques ont été classées en trois grades de sévérité croissante dont l'utilisation peut être étendue si besoin aux autres organes abdominaux (duodénum, intestin, grêle, côlon). Les lésions gastriques de Grade I se caractérisent par l'absence d'anomalie gastrique. Les lésions de Grade II se caractérisent par un œdème marqué de la paroi gastrique et une prise de contraste pariétale conservée. L'estomac a un aspect franchement pathologique et c'est l'absence de rupture dans la continuité de la prise de contraste sur l'ensemble de son pourtour qui permettra de proposer un traitement non-opératoire ; une exploration chirurgicale est recommandée en cas de difficultés d'interprétation. Si l'état de l'œsophage le permet, les patients avec une gastrite caustique de Grade I ou II peuvent être réalimentés rapidement per os. Les lésions Grade III sont définies par une absence de prise de contraste limitée ou étendue de la paroi gastrique associant de manière quasi-constante une infiltration et/ ou un épanchement péri-gastrique ; les lésions les plus sévères sont situés au niveau de la face postérieure de la grosse tubérosité, localisation la plus déclive de l'estomac en décubitus dorsal. Des signes de péritonite caustique (pneumopéritoine, épanchement péritonéal diffus) par perforation gastrique sont rares (<0,5 %) mais extrêmement graves (mortalité proche de 100 %) (4). L'absence de prise de contraste pariétale est aussi un signe fiable de nécrose transmurale des autres segments digestifs (duodénum, intestin grêle, côlon) et pose l'indication de résections digestives étendues (**figure 3**). La TDM dans le contexte d'ingestion caustique peut révéler des lésions d'autres structures de voisinage (trachée, rate) ; il s'agit là de signes indirects de gravité, car habituellement témoins d'une ingestion massive.

Difficultés d'interprétation de la TDM

L'analyse TDM est parfois difficile et il est préférable de connaître les pièges potentiels. Toute incertitude concernant la présence d'une nécrose transmurale gastrique justifie d'une exploration chirurgicale abdominale car il est préférable de réaliser une laparotomie/ laparoscopie blanche plutôt que de surveiller l'évolution vers la péritonite caustique. La décision de réaliser une œsophagectomie est plus difficile car l'évaluation chirurgicale complète de l'œsophage thoracique n'est pas compatible avec une préservation de l'organe. De plus, l'analyse TDM de la paroi œsophagienne est parfois difficile au niveau de son tiers supérieur et sur le segment situé à hauteur des veines pulmonaires. La décision d'œsophagectomie est relativement simple chez les patients qui présentent des lésions Grade III de l'œsophage et de l'estomac. En cas de doute concernant la viabilité œsophagienne, la conduite à tenir doit être guidée par l'état de la paroi gastrique en sachant qu'il n'existe pas de nécrose transmurale isolée de l'œsophage (9,30). En l'absence de nécrose transmurale gastrique, une préservation œsophagienne semble justifiée (**figure 1**). De même, nous n'avons jamais constaté de nécrose transmurale localisée uniquement au tiers supérieur de l'œsophage et recommandons de surseoir à l'œsophagectomie en l'absence de lésions associées de Grade III du tiers moyen et/ou inférieur.

Fibroscopie trachéo-bronchique

Une fibroscopie trachéo-bronchique doit être réalisée chez des patients avec lésions sévères ayant des signes fonctionnels respiratoires. L'endoscopie des voies respiratoires est impérative chez les patients nécessitant une exploration chirurgicale pour suspicion de nécrose digestive transmurale (21). La fibroscopie trachéo-bronchique peut déceler deux types de lésions : a) des brûlures par inhalation, diffuses, circonférentielles localisées souvent en distalité ; b) des brûlures par diffusion médiastinale à partir de l'œsophage touchant la face postérieure de la trachée, de la carène et de la bronche souche gauche. La présence d'une brûlure par diffusion modifie la stratégie opératoire (21).

Endoscopie digestive haute

Il n'y a pratiquement plus d'indication de faire une endoscopie digestive systématique en urgence après ingestion de caustique (2,10,30,31). La réalisation d'une endoscopie doit être discutée dans des situations dans lesquelles il est préférable d'éviter l'administration de produits de contraste tels que la présence d'une insuffisance rénale avancée ou d'une allergie aux produits de contraste (1). L'endoscopie reste l'examen de première intention chez l'enfant (32). Néanmoins, même dans ces circonstances, la réalisation d'une TDM doit être discutée au cas par cas si l'endoscopie montre des lésions sévères suggérant une indication opératoire.

L'endoscopie garde un rôle diagnostic et thérapeutique majeur chez les patients avec des lésions sévères qui développent une sténose œsophagienne ou gastrique post caustique (1).

Examen ORL

En cas de nécrose digestive, un examen ORL est réalisé dans les 24 heures suivant l'ingestion (4). La présence de lésions sévères du carrefour pharyngolaryngé peut nécessiter la réalisation d'une trachéotomie secondaire.

Traitement

La décision de proposer un traitement non-opératoire ou une chirurgie en urgence doit être prise après consultation multidisciplinaire impliquant chirurgiens, radiologues et réanimateurs. L'intervention de gastroentérologues est essentielle lors de la prise en charge de séquelles tardives.

Traitement non-opératoire

Un traitement non opératoire avec surveillance en milieu hospitalier doit être conduit en l'absence de signes de nécrose transmurale en TDM. Toute aggravation secondaire de l'état clinique et/ ou biologique devrait conduire à la réalisation d'une nouvelle TDM à la recherche d'une extension transmurale de la nécrose (9). Une réalimentation par voie orale doit être réintroduite dès que les patients sont capables d'avaler. Si la reprise de l'alimentation est bien supportée, la sortie de l'hôpital peut être autorisée après consultation psychiatrique systématique. Une consultation de suivi doit être programmée 4 mois après l'ingestion ; au-delà de cet intervalle la survenue d'une complication liée à l'ingestion reste fortement improbable et les patients doivent être conseillés de consulter en cas de symptomes (12).

Les tentatives de réalimentation orale vont échouer chez un petit pourcentage des patients porteurs de lésions œsophagiennes sévères (Grades IIa et surtout IIb). Ces patients présentent précocement une hypersialorrhée, une odynophagie et une dysphagie et vont évoluer vers une sténose œsophagienne dans le premier mois après l'ingestion. Dans ces circonstances, la mise en place d'une jéjunostomie d'alimentation peut s'avérer nécessaire afin d'assurer un apport nutritionnel entéral dans l'attente d'un traitement définitif (endoscopie interventionnelle, reconstruction chirurgicale) (33).

Dans notre expérience récente, 359 (87 %) de 414 patients ont bénéficié d'une prise en charge non chirurgicale après ingestion de caustique. Parmi eux, 51 (14 %) patients ont eu des complications et 7 (2 %) patients sont décédés ; ces décès étaient principalement dus à une limitation de soins chez des patients très âgées porteurs de pathologies associées sévères (2). Le risque de mortalité des patients éligibles à une prise en charge non chirurgicale après ingestion caustique était 5,5 fois plus élevé par rapport à la population française générale (2).

Traitement chirurgical

Un traitement chirurgical en urgence est indiqué chez les patients présentant des lésions TDM Grade III. Tout segment digestif qui fait l'objet d'une nécrose transpariétale doit être réséqué (3). Ces lésions se présentent sous la forme de plages noirâtres diffuses ou bien circonscrites avec une paroi digestive amincie, fantomatique. Il n'y a pas de place dans ces cas pour une attitude initialement conservatrice avec programmation d'une chirurgie de second regard, car de telles lésions de nécrose progressent de façon invariable vers la perforation (3). En cas de nécrose intra-abdominale étendue, il est licite d'étendre la résection digestive au duodéno-pancréas, au côlon et à l'intestin grêle (3,34). L'abstention à la résection est recommandée en cas de nécrose extensive de l'intestin grêle, dont la résection aboutira à un syndrome de grêle court (< 1 m), en raison des faibles chances de survie et d'autonomie nutritionnelle ultérieure du patient dans cette situation. Des considérations liées à la qualité de vie future et aux possibilités/ probabilités que le patient puisse retrouver une autonomie nutritionnelle ne doivent pas jouer sur la décision d'abstention thérapeutique (35). Dans notre expérience, l'œsogastrectomie totale par stripping reste l'intervention la plus souvent réalisée en cas de nécrose digestive caustique bien que le nombre de ces interventions a diminué de façon significative dans le temps (2,4). Une œsogastrectomie totale était pratiquée chez 197 (19 %) de 1 024 patients dans notre expérience initiale (4) et chez seulement 16 (4 %) de 414 patients dans l'expérience récente (2). Cette évolution peut s'expliquer par les modifications de l'algorithme de sélection pour la chirurgie ainsi que par un changement du profil d'ingestion caustique dans le temps (14). Dans la série récente, la mortalité après œsogastrectomie totale était de 19 % et la morbidité globale de 94 % (2). En l'absence de nécrose digestive limitée à l'œsophage, la réalisation d'une œsophagectomie totale avec préservation gastrique devrait être dorénavant proscrite (9,30,36). Cette intervention qui représentait 10 % des résections pour lésion caustique dans notre expérience initiale a été réalisé une seule fois (2 %) dans la série récente ; il s'agissait dans ce cas d'une résection futile confirmé par l'examen anatomopathologique (2). Le fait que l'œsophagectomie isolée représente encore 40 % des gestes chirurgicaux pour ingestion caustique au niveau national est extrêmement préoccupant (14). La présence d'une nécrose gastrique transpariétale isolée doit conduire à la réalisation d'une gastrectomie totale avec anastomose œso-jéjunale immédiate (37). Le risque de sténose ultérieure de l'œsophage ne justifie pas à elle seule d'y associer une œsophagectomie qui peut augmenter la mortalité opératoire (4). Afin de limiter le taux de fistules de l'anastomose œso-jéjunale, il est cependant souhaitable qu'il n'existe pas d'instabilité hémodynamique ni de doute sur la viabilité de l'œsophage abdominal sur lequel va porter l'anastomose. Dans notre expérience faite de 31 gastrectomies totales pour lésion caustique la mortalité était de 10 % et la morbidité de 71 %. Une reprise chirurgicale a

été nécessaire chez 6 patients (19 %) dont un seul (3 %) pour drainage d'une fistule de l'anastomose œso-jéjunale. L'association d'une duodéno-pancréatectomie céphalique à une œsogastrectomie est nécessaire en cas de nécrose transpariétale étendue au-delà du premier duodénum (34,38). Dans cette situation, la duodénectomie isolée avec préservation de la papille n'est pas recommandée, compte tenu du risque d'avoir à effectuer une anastomose sur une papille nécrotique ou ischémique (34). Dans notre expérience faite de 36 duodéno-pancréatectomies céphaliques pour lésions caustiques, la mortalité et la morbidité ont été de 33 % et 97 %, respectivement. En présence de lésions de nécrose trachéo-bronchique par contiguïté, l'œsophagectomie doit être menée par thoracotomie droite, pour prévenir le décès per-opératoire par plaie de la membraneuse trachéale ou postopératoire par perforation trachéo-bronchique (21). Les lésions trachéo-bronchiques sont traitées par la confection d'un patch pulmonaire (21) ; la réparation peut être également réalisée par interposition d'un patch pleural (39) ou musculaire (40), fiables dans d'autres indications, mais dont l'usage n'a pas été rapporté dans le cadre des œsophagites caustiques. Dans notre expérience faite de 20 patchs pulmonaires pour lésions caustiques, la mortalité et la morbidité opératoires ont été de 45 % et 100 %, respectivement (21).

L'indication de résection représente un tournant décisif dans l'histoire de la maladie car alors les pronostics vitaux et fonctionnels sont en jeu (2,4). Le risque de mortalité des patients ayant subi une intervention chirurgicale d'urgence après ingestion caustique était 19 fois plus élevé par rapport à la population française générale (2).

Particularités de la prise en charge en urgence des lésions caustiques en France

Dans un travail récent basé sur la data base PMSI, Challine *et al.* ont rapporté 3 544 patients avec ingestion caustique admis dans les hôpitaux français sur une période de 10 ans (14). Cet article permet un bon aperçu de la prise en charge des ingestions caustiques et de ses résultats en France dans l'époque moderne. Un traitement non-opératoire a été réalisé chez 3 156 (89 %) patients dont 1 047 (33 %) ont dû être admis en réanimation, 346 (11 %) ont reçu des vasopresseurs, 236 (7,5 %) ont nécessité une assistance respiratoire et 24 (0,8 %) patients une dialyse. La mortalité et la morbidité associées au traitement non-opératoire étaient de 6 % et 29 %, respectivement et 245 (7,7 %) patients ont finalement nécessité un support nutritionnel par jéjunostomie d'alimentation. Une intervention chirurgicale d'urgence a été réalisée chez 388 (11 %) patients dont 156 (40 %) œsophagectomies isolées, 103 (27 %) œsophagogastrectomies et 98 (25 %) résections gastriques ; une abstention thérapeutique avait été décidé chez 31 (8 %) en raison d'une nécrose digestive étendue. Des résections étendues ont été réalisées chez 49 (1,4 %) patients. La mortalité et la morbidité globales après chirurgie d'urgence étaient de 25 % et 76 %, respectivement. Les taux de mortalité associés à l'œsophagectomie isolée, à la gastrectomie, à l'œsophagogastrectomie, à la résection étendue et à l'abstention thérapeutique étaient de 17 %, 17 %, 21 %, 37 % et 100 %, respectivement.

Les patients ont été pris en charge dans 435 centres dont 404 centres de bas volume (< 2 cas/an,), 27 centres de moyen volume (2-9 cas/an) et 4 centres de haut volume (> 10 cas/an). Le nombre de patients transférés vers un centre de plus haut volume était très faible (3 %). En analyse multivariée, la prise en charge de patients dans un centre de bas volume était un facteur de risque indépendant de mortalité (14).

Conclusion

La centralisation de la prise en charge des lésions caustiques du tube digestif diminue la mortalité en urgence. La tomodensitométrie est actuellement l'examen clé pour l'évaluation en urgence de la sévérité de lésions digestives et la sélection des patients pour la chirurgie. La réalisation d'une endoscopie en urgence doit être réservée au rares cas ou la tomodensitométrie est contre-indiquée.

Références

1. Chirica M, Bonavina L, Kelly MD, Sarfati E, Cattan P. Caustic ingestion. *Lancet* 2017; 389(10083): 2041-52.
2. Assalino M, Resche-Rigon M, Corte H, *et al.* Emergency Computed Tomography Evaluation of Caustic IngestionTowards a New Standard of Care. *Dis Esophagus*.
3. Cattan P, Munoz-Bongrand N, Berney T, Halimi B, Sarfati E, Celerier M. Extensive abdominal surgery after caustic ingestion. *Ann Surg* 2000; 231(4): 519-23.
4. Chirica M, Resche-Rigon M, Bongrand NM, *et al.* Surgery for caustic injuries of the upper gastrointestinal tract. *Ann Surg* 2012; 256(6): 994-1001.
5. Bonavina L, Chirica M, Skrobic O, *et al.* Foregut caustic injuries: results of the world society of emergency surgery consensus conference. *World J Emerg Surg* 2015; 10: 44.
6. Bonnici KS, Wood DM, Dargan PI. Should computerised tomography replace endoscopy in the evaluation of symptomatic ingestion of corrosive substances? *Clin Toxicol (Phila)* 2014; 52(9): 911-25.
7. Ramasamy K, Gumaste VV. Corrosive ingestion in adults. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37(2): 119-24.
8. Zargar SA, Kochhar R, Mehta S, Mehta SK. The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. *Gastrointest Endosc* 1991; 37(2): 165-9.
9. Chirica M, Resche-Rigon M, Zagdanski AM, *et al.* Computed Tomography Evaluation of Esophagogastric Necrosis After Caustic Ingestion. *Ann Surg* 2016; 264(1): 107-13.
10. Chirica M, Bonavina L, Cattan P. Ingestion of Caustic Substances. *N Engl J Med* 2020; 383: 600.
11. Chirica M, Resche-Rigon M, Pariente B, *et al.* Computed tomography evaluation of high-grade esophageal necrosis after corrosive ingestion to avoid unnecessary esophagectomy. *Surg Endosc* 2015; 29: 1452-61.
12. Bruzzi M, Chirica M, Resche-Rigon M, *et al.* Emergency Computed Tomography Predicts Caustic Esophageal Stricture Formation. *Ann Surg* 2019; 270(1): 109-14.
13. Domin J-P. Le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). *Histoire, médecine et santé* 2013; (4): 69-87.
14. Challine A, Maggiori L, Katsahian S, *et al.* Outcomes Associated With Caustic Ingestion Among Adults in a National Prospective Database in France. *JAMA Surg* 2022; 157(2): 112-9.

15. Hugh TB, Kelly MD. Corrosive ingestion and the surgeon. *J Am Coll Surg* 1999; 189(5): 508-22.

16. Ertekin C, Alimoglu O, Akyildiz H, Guloglu R, Taviloglu K. The results of caustic ingestions. *Hepatogastroenterology* 2004; 51(59): 1397-400.

17. Gumaste VV, Dave PB. Ingestion of corrosive substances by adults. *Am J Gastroenterol* 1992; 87(1): 1-5.

18. Keh SM, Onyekwelu N, McManus K, McGuigan J. Corrosive injury to upper gastrointestinal tract: Still a major surgical dilemma. *World J Gastroenterol* 2006; 12(32): 5223-8.

19. Ducoudray R, Mariani A, Corte H, *et al.* The Damage Pattern to the Gastrointestinal Tract Depends on the Nature of the Ingested Caustic Agent. *World J Surg* 2016; 40: 1638-44.

20. Degrandi C, Kupferschmidt H, Weiler S. Ingestion of Caustic Substances. *N Engl J Med* 2020; 383(6): 599-600.

21. Benjamin B, Agueb R, Vuarnesson H, *et al.* Tracheobronchial Necrosis After Caustic Ingestion. *Ann Surg* 2016; 263: 808-13.

22. Tseng YL, Wu MH, Lin MY, Lai WW. Outcome of acid ingestion related aspiration pneumonia. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21(4): 638-43.

23. Tseng YL, Wu MH, Lin MY, Lai WW. Massive upper gastrointestinal bleeding after acid-corrosive injury. *World J Surg* 2004; 28(1): 50-4.

24. Yegane RA, Bashtar R, Bashashati M. Aortoesophageal fistula due to caustic ingestion. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 35(2): 187-9.

25. Mutaf O, Genc A, Herek O, Demircan M, Ozcan C, Arikan A. Gastroesophageal reflux: a determinant in the outcome of caustic esophageal burns. *J Pediatr Surg* 1996; 31(11): 1494-5.

26. Genc A, Mutaf O. Esophageal motility changes in acute and late periods of caustic esophageal burns and their relation to prognosis in children. *J Pediatr Surg* 2002; 37(11): 1526-8.

27. Fieux F, Losser MR, Bourgeois E, *et al.* Kidney retrieval after sudden out of hospital refractory cardiac arrest: a cohort of uncontrolled non heart beating donors. *Crit Care* 2009; 13(4): R141.

28. Chirica M, Kelly MD, Siboni S, *et al.* Esophageal emergencies: WSES guidelines. *World J Emerg Surg* 2019; 14: 26.

29. Contini S, Scarpignato C. Caustic injury of the upper gastrointestinal tract: a comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2013; 19(25): 3918-30.

30. Mensier A, Onimus T, Ernst O, Leroy C, Zerbib P. Evaluation of severe caustic gastritis by computed tomography and its impact on management. *J Visc Surg* 2020; 157(6): 469-74.

31. Gill M, Tee D, Chinnaratha MA. Caustic ingestion: Has the role of the gastroenterologist burnt out? *Emerg Med Australas* 2019; 31(3): 479-82.

32. Hoffman RS, Burns MM, Gosselin S. Ingestion of Caustic Substances. *N Engl J Med* 2020; 382(18): 1739-48.

33. Chirica M, Brette MD, Faron M, *et al.* Upper digestive tract reconstruction for caustic injuries. *Ann Surg* 2015; 261(5): 894-901.

34. Landen S, Wu MH, Jeng LB, Delugeau V, Launois B. Pancreaticoduodenal necrosis due to caustic burns. *Acta Chir Belg* 2000; 100(5): 205-9.

35. Faron M, Corte H, Poghosyan T, *et al.* Quality of Life After Caustic Ingestion. *Ann Surg* 2021; 274(6): e529-e34.

36. Zerbib P, Voisin B, Truant S, *et al.* The conservative management of severe caustic gastric injuries. *Ann Surg* 2011; 253(4): 684-8.

37. Chirica M, Kraemer A, Petrascu E, *et al*. Esophagojejunostomy after total gastrectomy for caustic injuries. *Dis Esophagus* 2014; 27: 122-7.

38. Lefrancois M, Gaujoux S, Resche-Rigon M, *et al.* Oesophagogastrectomy and pancreatoduodenectomy for caustic injury. *Br J Surg* 2011; 98(7): 983-90.

39. Brinster CJ, Singhal S, Lee L, Marshall MB, Kaiser LR, Kucharczuk JC. Evolving options in the management of esophageal perforation. *The Annals of thoracic surgery* 2004; 77(4): 1475-83.

40. Ris HB, Krueger T, Cheng C, Pasche P, Monnier P, Magnusson L. Tracheo-carinal reconstructions using extrathoracic muscle flaps. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33(2): 276-83.

ABRÉVIATIONS

TDM : tomodensitométrie

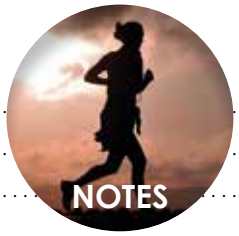
ORL : otorhinolaryngologie

PMSI : Programme De Médicalisation Des Systèmes D'informations

5

Les cinq points forts

- L'ingestion de produits caustiques est une urgence médico-chirurgicale dont le pronostic peut être amélioré par la prise en charge initiale collaborative avec les centres experts.
- En urgence, l'évaluation initiale repose sur la tomodensitométrie avec injection de produit de contraste et non plus sur l'endoscopie digestive haute.
- L'endoscopie en urgence ne garde une place que dans l'évaluation des ingestions de caustiques chez l'enfant et dans les situations où l'administration de produits de contraste est déconseillée (insuffisance rénale avancée, allergie).
- L'utilisation de la TDM pour guider l'indication opératoire a amélioré le pronostic vital et fonctionnel des patients.
- La résection chirurgicale engage les pronostics vitaux et fonctionnels. La décision doit être prise au mieux en concertation avec un centre expert.


NOTES

Surveillance de la gastrite atrophique hors Biermer

Bertrand BRIEAU

Clinique Jules Verne, 2-4 route de Paris, 44300 Nantes (France)
bertrand.brieau@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître l'histoire naturelle de la gastrite atrophique
- Savoir la reconnaître et l'évaluer en endoscopie
- Connaître les modalités de surveillance en fonction du stade de la gastrite atrophique
- Connaître les stratégies thérapeutiques en cas de dysplasie

LIENS D'INTÉRÊT

Aucun en rapport avec le manuscrit

MOTS-CLÉS

Gastrite atrophique ; Métaplasie intestinale ; Chromoendoscopie virtuelle

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

Le cancer de l'estomac est un cancer fréquent dans le monde, le 5e par son incidence et le 3e par sa létalité. En France, en 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer de l'estomac était de 6 557 dont 4 264 chez l'homme et 2 293 chez la femme. La plupart des cas de cancer de l'estomac sont diagnostiqués à un stade avancé, et en dépit des progrès de la chirurgie et des traitements médicaux, la majorité des patients en meurt. Ainsi, durant cette même année 2018, 4 272 patients sont décédés d'un cancer de l'estomac. La recherche et la surveillance des patients à risque est un moyen permettant de faire diminuer la mortalité du cancer de l'estomac, par une détection et une prise en charge précoce : dans ce cadre, la gastrite atrophique chronique représente un enjeu majeur dans une politique de prévention du cancer gastrique. En effet, l'incidence annuelle de cancer de l'estomac chez une population suivie pour une gastrite atrophique est comprise entre 0,1 et 0,25 %, et elle est de 0,25 % lorsqu'il existe de la métaplasie intestinale (1). Certaines études asiatiques rapportent même une incidence cumulée à 5 ans de cancer gastrique de presque 10 % (2) !

Histoire naturelle de la gastrite atrophique

Qu'est-ce que la gastrite atrophique ?

La gastrite atrophique est le point de départ de la longue séquence de carcinogenèse qui aboutit à l'adénocarcinome gastrique, passant d'inflammation à atrophie, puis métaplasie intestinale (MI), puis dysplasie, et enfin, carcinome. La gastrite atrophique est donc une lésion pré-cancéreuse, conférant au patient un surrisque d'adénocarcinome gastrique.

Quelles sont les causes de la gastrite atrophique ?

Les 2 principales causes de gastrite chronique sont l'infection à Helicobacter Pylori (H. Pylori), de loin la plus fréquente même si sa prévalence a fortement diminué dans les pays occidentaux, et la gastrite auto-immune (maladie de Biermer), qui est une entité particulière qui ne sera pas traitée dans ce chapitre. On trouve également des diagnostics plus exceptionnels, tels que la gastrite chronique liée aux MICI, la gastrite lymphocytaire, ou encore la gastrite à collagène. Globalement, il y a peu de données épidémiologiques précises, mais il semble que l'infection par H. Pylori soit responsable de 80 à 90 % des gastrites chroniques (3). La prévalence de la gastrite chronique repose donc essentiellement sur celle de l'infection par H. Pylori : celle-ci est variable en Europe, de 11 à 18 % pour la Suède, à 63 à 84 % pour le Portugal (4).

FMC HGE : Organisme certifié Qualiopi pour la catégorie "actions de formation"

Histoire naturelle de la gastrite atrophique

La gastrite chronique est définie histologiquement par la présence d'un infiltrat anormalement dense de cellules inflammatoires, essentiellement mononucléées, dans le chorion de la muqueuse gastrique. Des polynucléaires éosinophiles et plus rarement neutrophiles peuvent être présents au sein de l'infiltrat. Le diagnostic est assez subjectif pour l'anatomopathologiste car, en dehors de la classification de Sydney (5) qui ne concerne que l'infection à H. Pylori, il n'y a pas de définition précise du caractère anormalement dense de l'infiltrat inflammatoire. Au stade initial, l'infiltrat inflammatoire, essentiellement mononucléé, est confiné à la muqueuse superficielle. La lymphoplasmocytose sous-épithéliale s'étend par la suite, plus ou moins en profondeur, dans les glandes. Avec le temps, l'inflammation peut confluer jusqu'à occuper toute l'épaisseur de la muqueuse. Des polynucléaires éosinophiles et neutrophiles, macrophages, monocytes, mastocytes peuvent également infiltrer la muqueuse. L'évolution se fait vers le développement d'une atrophie glandulaire (disparition des glandes) dans l'antre et dans le fundus, remplacée par une fibrose ou une métaplasie intestinale (complète ou incomplète) ou pseudo-pylorique. Le plus souvent, H. Pylori est mis en évidence histologiquement soit avec les colorations standards soit avec des colorations spéciales (Giemsa...). Les germes se situent dans le mucus adhérent à l'épithélium. Une coloration immunohistochimique ou une recherche par PCR est nécessaire en cas de négativité de la recherche standard ou après coloration spéciale (6). À un stade plus tardif, l'atrophie devient plus importante ainsi que la métaplasie qui peut devenir prédominante. C'est sur ce terrain qu'apparaît alors la dysplasie, puis l'adénocarcinome gastrique (**figure 1 : photographies de lames d'anatomopathologie correspondant aux différents stades de gastrite atrophique**).

Figure 1A : Atrophie légère antrale avec métaplasie intestinale

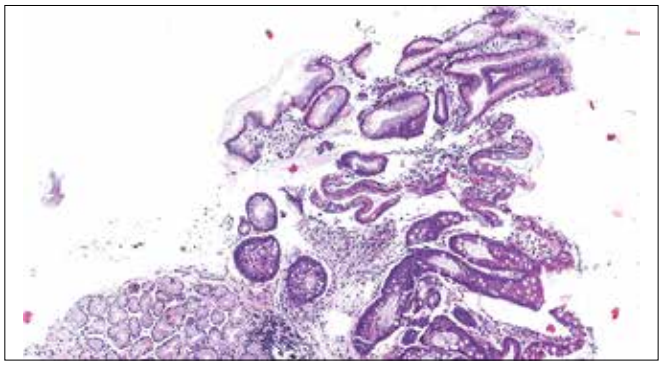


Figure 1B : Atrophie modérée antrale

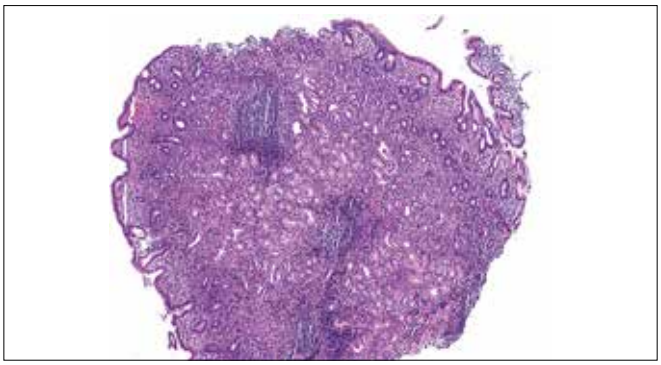


Figure 1C : Métaplasie complète (flèche) et incomplète (cercle)

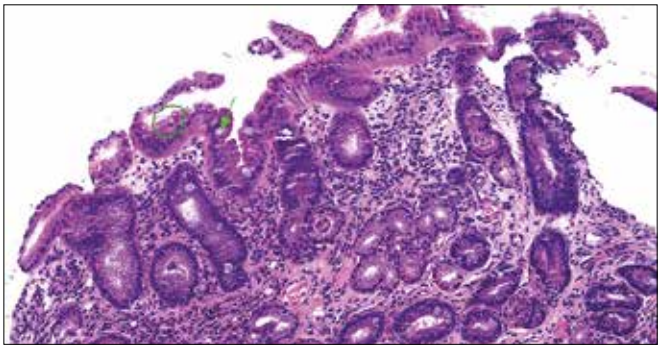
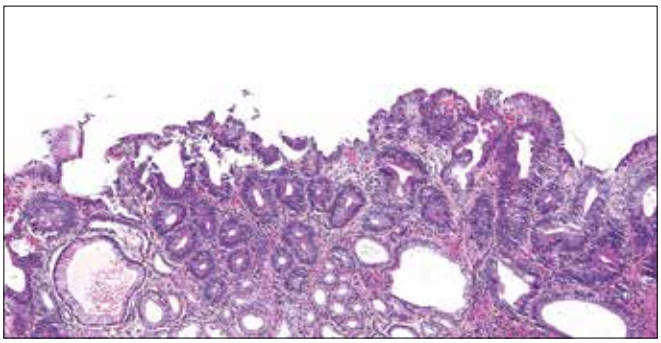


Figure 1D : Dysplasie de bas grade



Le niveau de risque de cancer dans la gastrite liée à H. Pylori a été évalué par les scores OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) et OLGIM (Operative Link on Gastric Intestinal

Figure 2A : Classification OLGA

Classification OLGA	Corps gastrique				
Antre gastrique (incluant angulus)	**Score d'atrophie**	**Pas d'atrophie**	**Atrophie minime**	**Atrophie modérée**	**Atrophie sévère**
	Pas d'atrophie	Stade 0	Stade 1	Stade 2	Stade 2
	Atrophie minime	Stade 1	Stade 1	Stade 2	Stade 3
	Atrophie modérée	Stade 2	Stade 2	Stade 3	Stade 4
	Atrophie sévère	Stade 3	Stade 3	Stade 4	Stade 4

MI : métaplasie intestinale ; OLGA : operative link on gastritis assessment

Figure 2B : Classification OLGIM

Classification OLGIM	Corps gastrique				
Antre gastrique (incluant angulus)	**Score MI**	**Pas de MI**	**MI minime**	**MI modérée**	**MI sévère**
	Pas de MI	Stade 0	Stade 1	Stade 2	Stade 2
	MI minime	Stade 1	Stade 1	Stade 2	Stade 3
	MI modérée	Stade 2	Stade 2	Stade 3	Stade 4
	MI sévère	Stade 3	Stade 3	Stade 4	Stade 4

MI : métaplasie intestinale ; OLGIM : operative link on gastric intestinal metaplasia assessment

Metaplasia) qui reposent respectivement sur la sévérité et la topographie des lésions de gastrite chronique atrophique et de métaplasie intestinale. Cette classification est utile pour déterminer le rythme de surveillance. Ainsi, dans une méta-analyse récente, les risques relatifs de cancer gastrique chez les patients classés OLGIM III/IV et OLGA III/IV étaient respectivement de 3,99 et 27,70, par rapport aux patients classés niveau I/II (7). (**figure 2 : classifications OLGA et OLGIM résumées dans deux tableaux**).

Influence de l'éradication d'H. Pylori

Plusieurs études et méta-analyses se sont intéressées à la réversibilité des lésions de gastrite atrophique chronique après traitement de l'infection à H. Pylori : la plupart sont en faveur d'un bénéfice net de l'éradication d'H. Pylori, à la fois sur l'amélioration histologique, et également sur la réduction du risque de cancer gastrique. Cet effet positif est très clair pour les patients ayant une gastrite chronique +/- une atrophie gastrique, et il existe également à des stades histologiques plus avancés (c'est-à-dire avec métaplasie intestinale). Ainsi, dans une étude récente ayant suivi presque 5 000 patients sur une quinzaine d'années, tous les stades de sévérité de la gastrite chronique régressaient après le traitement d'éradication d'H. Pylori (8). Enfin, aucune étude ne suggère que l'éradication d'H. Pylori puisse avoir un effet néfaste, et compte tenu de cet élément, l'éradication bactérienne peut certainement être considérée comme la règle, peu importe la présence de lésions de gastrite chronique ou non, et leur état d'avancement.

L'effet bénéfique de l'éradication d'H. Pylori a été plus controversé chez les patients ayant eu une résection endoscopique de cancer gastrique, avec plusieurs résultats contradictoires. Ce débat a récemment été interrompu après la publication d'un essai randomisé en double aveugle qui montrait une réduction de 50 % du risque de cancer métachrone après éradication d'H. Pylori (9). Les choses sont donc simples, il faut traiter H. Pylori quelle que soit la situation !

Reconnaître et évaluer la gastrite chronique

Une endoscopie de qualité

Savoir reconnaître la gastrite chronique passe inévitablement par la pratique d'une endoscopie œso-gastro-duodénale. Cet examen, largement pratiqué, doit répondre à des critères de qualité, qui ont été précisés dans les recommandations de plusieurs sociétés savantes, qu'elles soient européennes (10) ou américaines (11). Un résumé de ces recommandations écrit par le Dr Sarah Leblanc pour la FMC-HGE en 2019 est également disponible (12).

En bref, un temps minimal d'examen (établi actuellement à 7 minutes), une préparation de la muqueuse digestive par le nettoyage puis l'insufflation, l'utilisation d'un endoscope de haute définition avec chromoendoscopie (CE) virtuelle, et un protocole standardisé d'images, sont indispensables à un examen complet et de bonne qualité.

La chromoendoscopie est essentielle

L'utilisation d'un endoscope moderne, de haute définition, avec CE virtuelle, est désormais recommandé. En effet, il permet d'obtenir des meilleures performances dans la détection des lésions pré-cancéreuses, et des carcinomes superficiels, par rapport à un examen en lumière blanche seule. L'utilisation de colorants tels que l'indigo carmin ou le bleu de méthylène, bien qu'efficace dans la détection et la caractérisation, est progressivement abandonnée dans cette indication du fait de son caractère chronophage, au profit des systèmes de coloration virtuelle (NBI : Narrow Band Imaging — Olympus, BLI : Blue Laser Imaging – Fujifilm, I-scan – Pentax Medical). La plupart des données proviennent d'études utilisant le NBI : dans une méta-analyse sur ses performances, la sensibilité et la spécificité pour le diagnostic de métaplasie intestinale étaient de 86 % et 77 %, et pour les dysplasie/ cancer superficiel les valeurs atteignaient 90 % et 83 % (13). Une classification basée sur l'observation avec NBI a été publiée en 2014, afin de guider et de simplifier l'interprétation des images endoscopiques permettant d'obtenir des performances élevées dans le diagnostic de la métaplasie intestinale et de la dysplasie (respectivement 84 % et 95 %) (14). Cette classification a été validée ultérieurement dans une étude multicentrique prospective internationale occidentale, avec des performances similaires (15) : elle résume la sémiologie endoscopique permettant d'approcher le diagnostic histologique en temps réel des lésions visibles (**figure 3 : classification sémiologique**).

Figure 3 : Classification sémiologique endoscopique des lésions de gastrite chronique évaluées avec le système Narrow Band Imaging - tiré de Pimentel-Nunes *et al*. Endoscopy 2012

Classification proposée pour les lésions de gastrite chronique en NBI					
	A	**B**		**HP+**	**C**
Aspect glandulaire	Régulier, circulaire	Régulier, tubulo-villeux	Crêtes bleutées	Régulier	Irrégulier/absent Substance blanche opaque
Aspect vasculaire	Régulier, vaisseaux périphériques fins, vaisseaux centraux épais	Régulier		Régulier avec densité vasculaire variable	Irrégulier
Diagnostic optique	Muqueuse normale	Métaplasie intestinale		Infection H Pylori	Dysplasie

Connaitre la sémiologie endoscopique

Cette classification utilise les paramètres d'analyse suivants :

- Motif glandulaire (pitt pattern) : régulier et circulaire, avec des glandes ovales ou circulaires bien délimitées (**figure 4a**), régulier et tubulo-villeux (aspect bien délimité des glandes qui sont villeuses ou en tubulées) (**figure 4b**), ou irrégulier (distorsion architecturale, jusqu'à l'absence de glandes) (**figure 4c**).
- Motif vasculaire : vaisseaux réguliers (au centre des glandes ou les surmontant, bien limités (**figure 4a**), ou irréguliers (**figure 4c**)
- Crêtes bleutées (« blue light crest ») : qui correspondent en NBI à des zones légèrement surélevées d'aspect bleu-blanc (**figure 4d**)
- Substance blanche opaque recouvrant la muqueuse

Les paramètres d'épaisseur des vaisseaux, ou de densité des vaisseaux, n'ont pas été pris en compte dans la classification, car jugés trop subjectifs.

À partir de ces paramètres, on peut donc distinguer les lésions de MI qui présentent un aspect de glandes régulières tubulo-villeuses (la muqueuse normale a des glandes rondes), des vaisseaux réguliers, et les fameuses crêtes bleutées en NBI, qui sont spécifiques de la métaplasie intestinale. À noter que l'absence de crêtes bleutées n'élimine pas la présence de MI.

Figure 4A : Gastrite atrophique débutante sans métaplasie intestinale, en lumière blanche et BLI

Figure 4B : Métaplasie intestinale en mode BLI

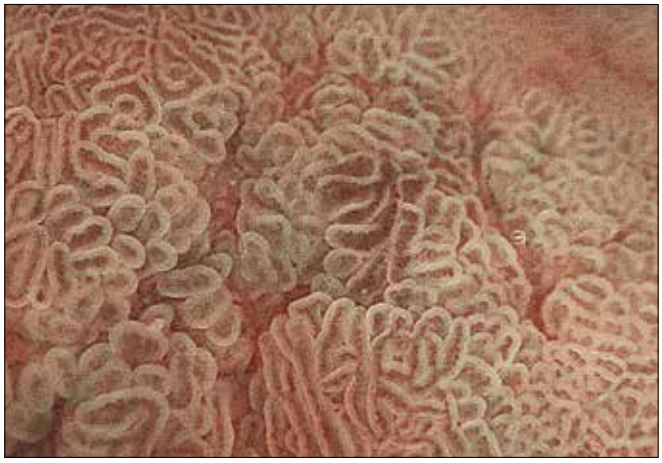


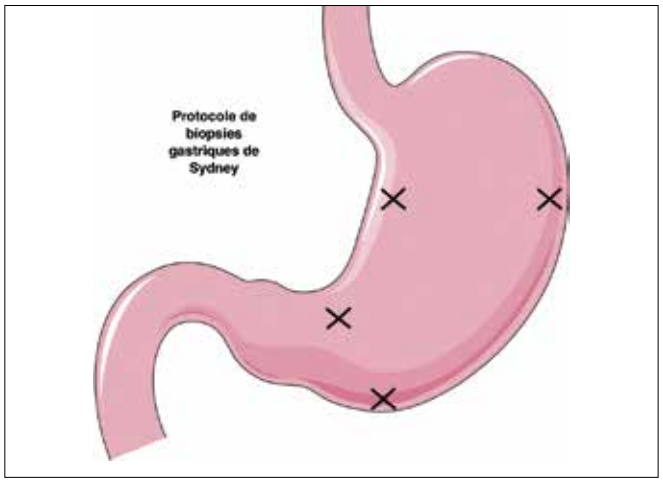
Figure 4C : Dysplasie de haut grade (dans le cercle) au sein d'une gastrite atrophique, en mode BLI

Figure 4D : Aspect de crêtes bleutées typiques de métaplasie intestinale, en mode BLI

Comment faut-il biopsier ?

Pour évaluer correctement les patients avec une gastrite atrophique, il faut réaliser des biopsies systématiques afin d'une part, d'identifier le degré d'évolution et le niveau de risque de la gastrite atrophique, et d'autre part, de rechercher une infection par H. Pylori (pour la première endoscopie). Comment réaliser ces biopsies ? Les premières guidelines européennes MAPS I recommandaient l'usage du protocole révisé de Sydney (**figure 5**) : 5 biopsies gastriques au minimum, dont deux dans l'antre (sur la petite et la grande courbure gastrique, à 3 cm du pylore), deux dans le corps (sur la petite courbure, à 4 cm de l'angulus, et sur la partie médiane de la grande courbure), et une dans l'angulus. Depuis, de nombreuses études aux résultats parfois contradictoires ont été menées afin de déterminer l'intérêt de cette biopsie supplémentaire de l'angulus. En résumé, le gain diagnostique est probable mais faible : on peut recommander de l'effectuer si une analyse par chromoendoscopie virtuelle n'est pas réalisable pour effectuer des biopsies ciblées. On peut également le recommander lorsque la précédente endoscopie avec biopsies a permis de détecter un stade avancé de gastrite atrophique, c'est-à-dire avec au minimum de la MI.

Figure 5



Les biopsies ciblées par l'endoscopie haute définition avec chromoendoscopie virtuelle ne pourraient-elles pas remplacer les biopsies à l'aveugle du protocole de Sydney ? Pour le moment non, en particulier si l'on n'est pas expert dans la détection et la caractérisation des lésions pré-néoplasiques. Dans différentes études menées sur le sujet, les meilleurs résultats étaient obtenus par la combinaison des deux techniques, les biopsies à l'aveugle permettant d'augmenter le taux global de détection des zones de métaplasie intestinale, parfois non vues en NBI, bien que l'analyse en NBI dans des mains expertes soit très performante (16). Pour le ciblage des lésions plus avancées dysplasiques, l'utilisation du NBI semble indispensable en comparaison des biopsies ciblées en lumière blanche, avec des écarts de performances parfois majeurs (17). On estime ainsi à partir de différentes études que 10 % des cancers superficiels de l'estomac sont manqués par l'endoscopie sans chromoendoscopie virtuelle (18). L'idéal actuel est donc pour un gastro-entérologue non-expert, de continuer à biopsier selon le protocole de Sydney, avec deux biopsies antrales et deux biopsies corporéales (+/- une biopsie de l'angulus), et d'effectuer des biopsies complémentaires guidées par la chromoendoscopie (CE) virtuelle.

Stratégies de surveillance

Gastrite atrophique et métaplasie intestinale

Comme écrit précédemment, la gastrite atrophique est une pathologie très fréquente, en particulier dans les populations à taux élevé d'infection par H. Pylori. Pour une population atteinte de gastrite chronique, le risque de cancer gastrique est faible, avec une incidence annuelle de l'ordre de 0,1 à 0,25 %. Il faut donc définir la population cible chez qui le risque évolutif de cancer gastrique est jugé significatif, afin d'optimiser le rendement de la surveillance. L'étendue des lésions d'atrophie et de métaplasie intestinale, la présence d'une métaplasie intestinale incomplète, et des antécédents familiaux de cancer gastrique sont les 3 principaux paramètres utilisés.

De nombreuses études, asiatiques mais également occidentales, ont montré la corrélation entre métaplasie intestinale et cancer gastrique, la métaplasie intestinale étant vue comme un « surrogate marker » d'une atrophie gastrique sévère et étendue. Néanmoins, la prévalence de la métaplasie intestinale focale est élevée, pouvant concerner jusqu'à 25 % d'une population ayant pratiqué une endoscopie digestive haute (19), et il ne paraît pas concevable de surveiller autant de patients. En revanche, la métaplasie intestinale étendue à l'antre et au corps de l'estomac augmente nettement le risque de cancer gastrique par rapport à la métaplasie intestinale focale, et dans cette configuration, une surveillance doit être proposée. En cas de métaplasie intestinale focale, il faut rechercher la présence des autres facteurs de risque.

La métaplasie intestinale incomplète

La métaplasie intestinale incomplète est une entité anatomopathologique distincte, à ne pas confondre avec la métaplasie focale, qui définit simplement le fait que la métaplasie soit présente par « spots » et non de manière étendue. La métaplasie intestinale incomplète est composée de cryptes architecturalement déformées bordées par un épithélium

colique avec de multiples gouttelettes de mucine intracytoplasmique de taille et de forme variables sans bordure en brosse. Pour rappel, la métaplasie intestinale complète comprend des cryptes droites bordées d'un petit épithélium intestinal avec une bordure en brosse bien définie et des cellules caliciformes matures (20). Il s'agit d'une notion peu présente dans nos comptes-rendus d'anatomo-pathologie... et pourtant ! Le risque de cancer gastrique en cas de métaplasie incomplète est multiplié par 6 à 11, en comparaison de la métaplasie intestinale complète. Si la métaplasie intestinale incomplète est rapportée, il faudra donc la considérer comme un facteur de risque à part entière, et l'intégrer au processus de sélection pour la surveillance des patients (21).

Histoire familiale

Bien que la majorité des cancers gastriques soit sporadique, 10 % s'inscrivent dans une agrégation familiale, et le risque de développer un cancer de l'estomac en cas d'antécédent familial au 1er degré est augmenté d'un facteur 2 à 10 (il varie avec l'origine ethnique et géographique) (22). La progression vers des stades avancés de gastrite atrophique (OLGA III/IV) et vers la dysplasie serait plus rapide que dans la population générale, plus élevée que dans l'infection par H. Pylori. Une susceptibilité génétique, et le partage de facteurs de risque liés à l'environnement et/ou au mode de vie sont également incriminés (23). Considérant ces éléments, il paraît donc raisonnable de suivre plus attentivement les patients avec une atrophie gastrique étendue et/ ou de la métaplasie intestinale, et un antécédent au 1er degré de cancer de l'estomac.

La dysplasie

En cas de dysplasie sur les prélèvements anatomopathologiques, il faut différencier deux situations : 1) les prélèvements ont été ciblés sur une lésion visible, et il faut réaliser un geste de résection par un gastro-entérologue pratiquant toutes les techniques d'exérèse, y compris la dissection sous-muqueuse 2) en l'absence de lésion visible, REFAIRE une endoscopie pour traquer la lésion non vue la première fois. En effet, la plupart des endoscopies digestives hautes de routine sont pratiquées en lumière blanche, et peuvent manquer une lésion superficielle. Ainsi, 10 % des patients avec un diagnostic de cancer gastrique avaient eu une endoscopie haute récente lors de laquelle aucune lésion significative n'avait été identifiée. La détection des lésions dysplasiques étant bien meilleure lorsqu'on utilise un endoscope de haute définition avec chromo-endoscopie virtuelle, il faut donc impérativement répéter l'examen. Dans une étude prospective incluant des patients avec un diagnostic de dysplasie de haut grade ou adénocarcinome superficiel, sans lésion visible, la répétition d'une endoscopie avec chromo-endoscopie permettait l'identification puis le traitement adéquat dans 18 cas sur 20 (24). Le temps passé lors de l'examen doit également être allongé, une durée supérieure à 7 min étant statistiquement reliée à un taux de détection plus élevé des lésions dysplasiques (25). Pour le statut « indéfini pour la dysplasie », il doit faire pratiquer une nouvelle endoscopie minutieuse. En effet, la lecture anatomopathologique est parfois difficile, et la révision des lames par des pathologistes experts peut faire porter le diagnostic de dysplasie de bas voire de haut grade dans environ 25 % des cas (26). En résumé, tout patient avec un diagnostic de dysplasie/ indéfini pour dysplasie, sans lésion visible, doit bénéficier d'une nouvelle endoscopie dans les meilleurs délais, par un endoscopiste expérimenté, avec une lecture des lames par un pathologiste expert. Si une lésion est visible, la résection endoscopique est pratiquée. En l'absence de lésion visible, une nouvelle série de biopsies est pratiquée :

1) en l'absence de dysplasie, la surveillance sera définie par la sévérité et l'extension de l'atrophie
2) en cas de dysplasie de bas grade, surveillance endoscopique à 12 mois
3) en cas de dysplasie de haut grade, surveillance endoscopique à 6 mois.

Comment surveiller après la stadification ?

Chez les patients avec une gastrite atrophique et/ ou de la métaplasie intestinale, on pourra proposer une surveillance conditionnée par certains critères (**figure 6**) :

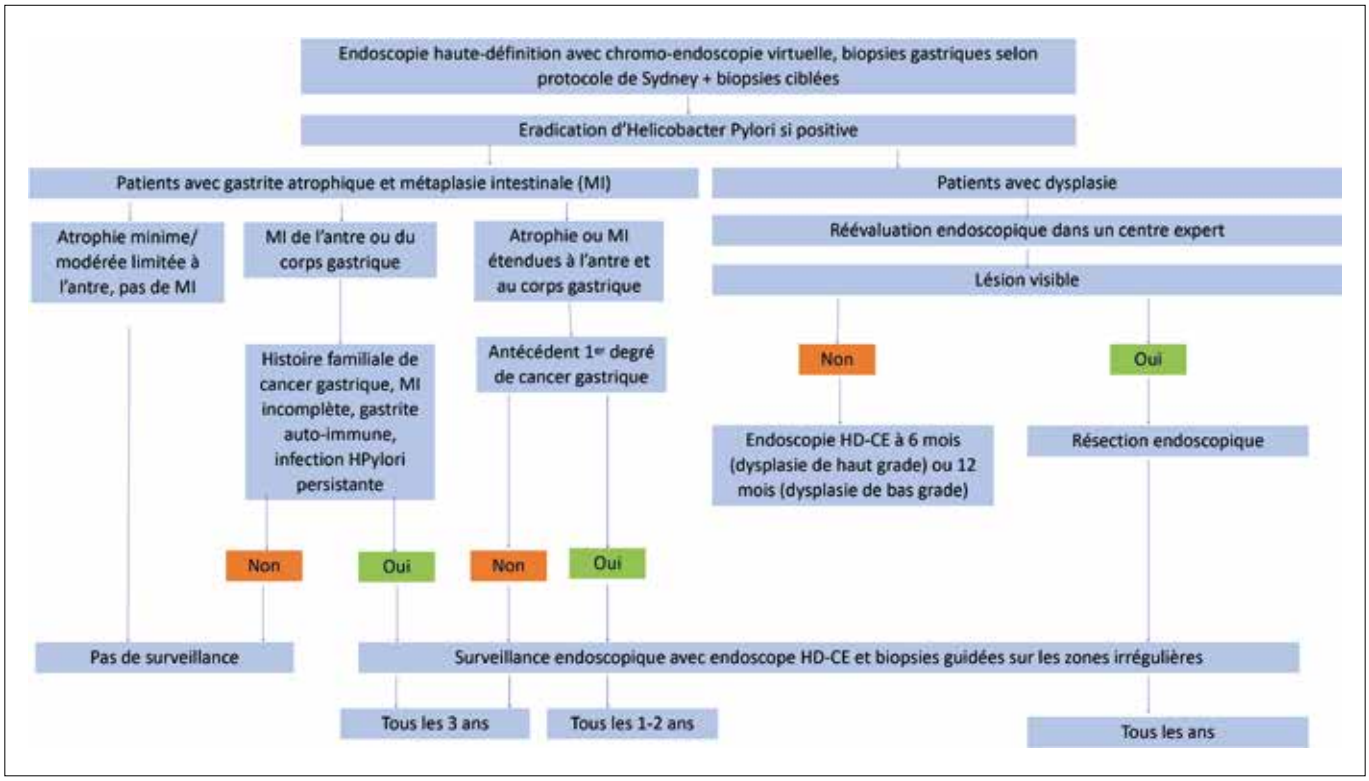
- En cas d'atrophie mineure ou modérée, uniquement localisée à l'antre, sans métaplasie intestinale : pas de surveillance ;
- En cas de métaplasie intestinale limitée à l'antre ou corps de l'estomac : surveillance à 3 ans seulement en cas de FDR supplémentaire : métaplasie incomplète, histoire familiale de cancer gastrique, infection à H. Pylori persistante ;
- En cas d'atrophie/ et ou métaplasie intestinale dans l'antre ET le corps de l'estomac : surveillance tous les 3 ans, intensifiée tous les 1 à 2 ans si histoire familiale de cancer gastrique ;
- En cas de dysplasie, répéter l'endoscopie avec HD et CE si pas de lésion visible. En l'absence de lésion visible, surveiller tous les 6 mois si lésions de haut grade, tous les 12 mois si bas grade ;
- Après résection d'une lésion dysplasique, une surveillance annuelle est requise. Écarter le suivi au-delà de 12 mois semble augmenter le risque de détection d'une lésion métachrone plus volumineuse voire non résécable (27).

Dans le cadre de la surveillance, les biopsies doivent être préférentiellement guidées par l'endoscopie avec chromoendoscopie virtuelle, avec prélèvement de toutes les zones irrégulières.

Références bibliographiques

1. de Vries AC, Van Grieken N, Looman C, *et al.* Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. Gastroenterology 2008 Apr ;134(4):945-52.
2. Hichijo S, Hirata Y, Niikura R, *et al*. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after Helicobacter pylori eradication. Gastrointest Endosc 2016 Oct;84(4):618-24
3. Genta RM, Sonnenberg A. Helicobacter-negative gastritis: a distinct entity unrelated to Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 2015 Jan;41(2):218-26

Figure 6 : Algorithme de surveillance proposé pour le suivi de la gastrite chronique atrophique à ses différents stades. Tiré des recommandations ESGE 2019



4. Venneman K, Huybrechts I, Gunter M, *et al*. The epidemiology of Helicobacter pylori infection in Europe and the impact of lifestyle on its natural evolution toward stomach cancer after infection: A systematic review. Helicobacter 2018 Jun;23(3):e12483

5. Dixon MF, Genta R M, Yardley J H, *et al.* Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol 1996 Oct;20(10):1161-81

6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, *et al*. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence conference consensus report. Gut 2017 Jan;66(1):6-30

7. Yue H, Shan L, Bin L, *et al*. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Gastric Cancer 2018 Jul;21(4):579-587

8. Chiang T, Chang W, Chen S, *et al*. Mass eradication of Helicobacter pylori to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands. Gut 2021 Feb;70(2):243-250

9. Choi I, Kook M, Kim Y, *et al.* Helicobacter Pylori therapy for the prevention of metachronous gastric cancer. NEJM 2018 Mar 22;378(12):1085-1095

10. Bisschops R, Areia M, Coron E, *et al.* Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. Endoscopy 2016 Sep;48(9):843-64

11. Park WG, Shaheen N, Cohen J, *et al.* Quality indicators for EGD. Gastrointest Endosc 2015 Jan;81(1):17-30

12. Sarah Leblanc. Comment bien examiner la muqueuse gastrique et pourquoi ? Post'U 2019:229-234

13. Kikuste I, Marques-Pereira R, Monteiro-Soares M, *et al*. Systematic review of the diagnosis of gastric premalignant conditions and neoplasia with high-resolution endoscopic technologies. Scand J Gastroenterol 2013 Oct;48(10):1108-17

14. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Soares J B, *et al*. A multicenter validation of an endoscopic classification with narrow band imaging for gastric precancerous and cancerous lesions. Endoscopy 2012 Mar;44(3):236-46

15. Pimentel-Nunes P, Libanio D, Lage J, *et al*. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. Endoscopy 2016 Aug;48(8) :723-30

16. Buxbaum JL, Hormozdi D, Dinis-Ribeiro M, *et al*. Narrow-band imaging versus white light versus mapping biopsy for gastric intestinal metaplasia: a prospective blinded trial. Gastrointest Endosc 2017 Nov;86(5):857-865

17. Ezoe Y, Muto M, Uedo N, *et al.* Magnifying narrowband imaging is more accurate than conventional white-light imaging in diagnosis of gastric mucosal cancer. Gastroenterology 2011 Dec;141(6):2017-2025

18. Pimenta-Melo AR, Monteiro-Soares M, Libanio D, *et al*. Missing rate for gastric cancer during upper gastrointestinal endoscopy: a systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2016 Sep;28(9):1041-9

19. Marques-Silva L, Areia M, Elvas L, *et al*. Prevalence of gastric precancerous conditions: a systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014 Apr;26(4):378-87

20. Correa P, Piazuelo M, Wilson K, *et al.* Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. Am J Gastroenterol. 2010 Mar;105(3):493-8

21. Gonzalez CA, Sanz-Anquela J, Gisbert J, *et al.* Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk. A review of the evidence. Int J Cancer 2013 Sep 1;133(5):1023-32

22. Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod S, *et al.* Family history and the risk of gastric cancer. Br J Cancer 2010 Jan 19;102(2):237-42

23. Marcos-Pinto R, Carneiro F, Dinis-Ribeiro M, *et al*. First-degree relatives of patients with early-onset gastric carcinoma show even at young ages a high prevalence of advanced OLGA/OLGIM stages and dysplasia. Aliment Pharmacol Ther 2012 Jun;35(12):1451-9

24. Simone A, Casadei A, De Vergori E, *et al.* Rescue endoscopy to identify site of gastric dysplasia or carcinoma found at random biopsies. Dig Liver Dis 2011 Sep;43(9):721-5

25. Teh JL, Tan JR, Lau LJF, *et al*. Longer examination time improves detection of gastric cancer during diagnostic upper gastrointestinal endoscopy. Clin Gastroenterol Hepatol 2015 Mar;13(3):480-487

26. Raftopoulos SC, Kumarasinghe P, de Boer B, *et al.* Gastric intraepithelial neoplasia in a Western population. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012 Jan;24(1):48-54

27. 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 Apr;(51(4):365-388

ABRÉVIATIONS

MI : métaplasie intestinale

FDR : facteur de risque

CE : chromoendoscopie

HD : Haute Définition

Remerciements

Dr Laure Dibombé de l'IHP Nantes, pour m'avoir fourni les photos d'anatomopathologie.

5

Les cinq points forts

- La gastrite atrophique secondaire à l'infection à *Helicobacter pylori*, est associée à la survenue de l'adénocarcinome gastrique selon sa sévérité, l'étendue des lésions histologiques et le contexte familial.
- La métaplasie intestinale incomplète est un facteur de risque majeur de dégénérescence, dont la présence doit déclencher systématiquement une surveillance endoscopique.
- L'évaluation initiale nécessite deux biopsies antrales, une angulaire et deux fundiques, en pots séparés, et d'éventuelles biopsies ciblées par la chromoendoscopie virtuelle.
- La gastrite chronique nécessite une surveillance par une endoscopie de qualité, avec un temps dédié suffisant, un appareil de haute définition, et l'utilisation de la chromoendoscopie virtuelle.
- La surveillance de la gastrite chronique est endoscopique, tous les 3 ans en cas d'atrophie et/ou métaplasie intestinale étendue sans dysplasie, tous les 1 à 2 ans en cas d'antécédent familial de cancer gastrique associé, et tous les 6 à 12 mois en cas de dysplasie.

Explorations morphologiques du grêle : quelles techniques pour quelles indications ?

Romain LEENHARDT

Sorbonne Université, Centre d'Endoscopie Digestive, Hôpital St-Antoine, APHP, 184 rue du Faubourg St-Antoine, 75012 Paris, France
romain.leenhardt@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les principales explorations radiologiques et endoscopiques du grêle
- Connaître leurs performances et limites en cas de suspicion de MICI
- Connaître leurs performances et limites en cas de suspicion de saignement
- Connaître la place des explorations scintigraphiques

LIENS D'INTÉRÊT

Lecture pour le laboratoire Abbvie, Co-fondateur et actionnaire d'Augmented Endoscopy

MOTS-CLÉS

Exploration de l'intestin grêle ; Endoscopie ; Radiologie ; Vidéocapsule ; Maladie de Crohn ; Saignement digestif inexpliqué

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

L'exploration des maladies digestives de l'intestin grêle s'est complexifiée ces dernières années grâce notamment aux progrès technologiques de l'imagerie (échographie, entéroscanner et entéro-IRM) associés à l'émergence de nouvelles techniques endoscopiques (vidéocapsule et entéroscopie). L'exploration de l'intestin grêle doit être précise, complète et pluridisciplinaire avec un large panel d'examens à disposition. La pertinence des examens doit rester une priorité. Il est important pour le gastroentérologue prescripteur d'avoir une connaissance maîtrisée des différents examens disponibles, leurs modalités de réalisation ainsi que leurs performances et limites. Le choix des examens varie en fonction de la présentation clinique et biologique mais doit également intégrer les notions de facilité d'accès et de disponibilité en fonction des ressources environnantes.

Indications de l'exploration de l'intestin grêle

La principale indication d'exploration de l'intestin grêle est la suspicion de saignement de l'intestin grêle (SSIG) définie par un saignement dont l'origine reste indéterminée après des endoscopies haute et basse normales. Le diagnostic et le suivi de la maladie de Crohn (MC) représentent une indication fréquente d'exploration de l'intestin grêle suivie par le dépistage des polypes du grêle (syndrome de Lynch, syndrome de Peutz-Jeghers), la suspicion de lésion tumorale (adénocarcinome, tumeur stromale, lymphome) et la recherche de complications de la maladie cœliaque.

Les différentes techniques d'exploration de l'intestin grêle

Les techniques radiologiques

Échographie abdominale

L'échographie est une technique d'imagerie facilement accessible, simple, bien tolérée par les patients et ne présentant pas de contre-indication. Elle ne nécessite aucune prépa-

FMC HGE : Organisme certifié Qualiopi pour la catégorie "actions de formation"

ration spécifique. Une période de jeûne de 4 à 6 heures n'est pas indispensable mais présente l'avantage de réduire le péristaltisme du grêle. Son utilisation dans l'exploration du grêle est croissante notamment dans le suivi de la MC. L'amélioration des techniques de résolution spatiale échographiques permet de mieux apprécier l'épaisseur de la paroi du grêle, considérée comme pathologique si supérieure à 3 mm. L'échographie est recommandée pour l'évaluation de la MC iléale, la recherche de complications (fistules, sténoses, abcès) ainsi que la récidive post opératoire de la MC (1). Cette technique d'exploration est plus largement diffusée en pédiatrie en raison de sa disponibilité et de son caractère non irradiant.

Scanner abdomino-pelvien

Le scanner est une technique d'imagerie répandue et facilement disponible présentant une excellente résolution spatiale avec la possibilité d'obtenir une acquisition de l'ensemble de la cavité abdominale en quelques secondes seulement. Les progrès technologiques permettent aujourd'hui une étude précise de l'abdomen avec des coupes millimétriques. Un scanner abdomino-pelvien de qualité optimale nécessite une acquisition en trois temps : sans injection de produit de contraste, après injection au temps artériel puis portal selon le contexte. Le temps non injecté s'avère utile car il permet parfois d'éliminer une image faussement positive visible sur les temps injectés. Une distension des anses grêles (Entéroscanner) peut s'avérer pertinente pour différencier un épaississement pariétal pathologique d'une anse collabée en cas de recherche de tumeur. Cette distension peut s'obtenir de deux façons différentes : soit après ingestion de produit hyperosmolaire par le patient soit de façon exceptionnelle après placement d'une sonde d'entéroclyse sous scopie au niveau de l'angle de Treitz permettant d'obtenir une meilleure distension du grêle mais souvent plus difficile à mettre œuvre et moins bien tolérée par le patient.

Entéro-IRM

L'entéro-IRM présente l'avantage d'être une technique d'exploration non irradiante. Cependant cette procédure est longue et l'acquisition des différentes séquences est bien plus sensible aux artéfacts de mouvement par rapport à une acquisition en scanner. Elle nécessite une préparation digestive par ingestion au préalable d'un liquide hyperosmolaire (PEG) environ 30 minutes avant l'examen, après avoir respecté un jeûne de 4 à 6 heures précédant la procédure. Une injection d'antipéristaltique (Glucagon) va permettre de diminuer le péristaltisme du grêle et d'améliorer son interprétation. Cet examen est essentiellement utilisé pour le suivi des MC du grêle dans l'évaluation de l'activité de la maladie, la recherche de complications et l'appréciation de la réponse au traitement. L'analyse radiologique se concentre sur les signes pariétaux et extra-pariétaux avec différentes séquences d'acquisition : séquences cinétiques, séquences en pondération T2, séquences de diffusion, plus ou moins associées à des séquences en pondération T1 après injection de produit de contraste gadoliné (2).

Les techniques endoscopiques

La vidéocapsule de l'intestin grêle

L'émergence de la vidéocapsule endoscopique (VCE) dans les années 2000 a révolutionné l'exploration de l'intestin grêle (3). La VCE du grêle est recommandée depuis 2006 par la HAS (Haute Autorité de Santé) comme examen de première intention pour l'exploration de la suspicion de saignement de l'intestin grêle après gastroscopie et iléo-coloscopie normales. Elle est également recommandée en cas de suspicion de MC du grêle après des explorations endoscopiques et radiologiques n'ayant pas mis en évidence d'anomalie. Une VCE peut être discutée dans d'autres indications plus rares telles que la maladie cœliaque résistante au régime sans gluten ou encore les polyposes digestives. Les contre-indications absolues de la VCE sont la présence d'une sténose du tractus digestif responsable d'un syndrome occlusif, la présence d'un diverticule de Zencker ou encore la présence d'un grêle radique. La suspicion de sténose intestinale doit faire réaliser une imagerie ou une capsule de calibrage délitable préalable à la VCE. Avec une rentabilité diagnostique estimée à 60 % et un taux d'exploration complète du grêle supérieur à 80 % (4,5), la VCE est devenue un outil incontournable du gastroentérologue. Cependant, la lecture de ces VCE demeure chronophage et fastidieuse pour le médecin. En effet, chaque enregistrement de VCE comprend en moyenne 15 000 images et demande entre 30 et 45 minutes de lecture attentive. Ces limites pourraient disparaitre très prochainement devant l'émergence des outils d'aide au diagnostic automatique grâce à l'intelligence artificielle (6,7). Les conditions nécessaires avant la réalisation d'une VCE du grêle sont le respect d'un régime liquide la veille de l'examen associé à une période de jeûne d'au moins 6 heures précédant l'ingestion de la capsule. Les modalités de purge autour de l'ingestion de VCE sont variables selon les pays et les centres. La Société Européenne d'Endoscopie Digestive (ESGE) recommande la prise de 2L de PEG avant l'examen (8). L'essai contrôlé randomisé Français (Prepintest) démontrait que la prise de 500 mL de PEG 30 minutes après l'ingestion de la VCE était également une bonne option (9).

L'entéroscopie

L'entéroscopie poussée permet d'explorer une partie de l'intestin grêle avec une rentabilité diagnostique estimée à environ 60 %. Elle est le plus souvent indiquée à visée thérapeutique (hémostase/polypectomie) ou bien pour la réalisation de biopsies ciblées après une première exploration non invasive de l'intestin grêle (Entéroscanner/IRM, VCE). La principale indication de l'entéroscopie demeure la SSIG. La suspicion de MC du grêle peut également justifier la réalisation d'une entéroscopie à visée diagnostique en cas de cible identifiée et accessible après des endoscopies conventionnelles (gastroscopie et iléo-coloscopie) avec biopsies normales. Enfin l'entéroscopie peut être réalisée dans d'autres indications comme l'exploration et le traitement des tumeurs bénignes et malignes du grêle (Syndrome de Peutz Jeghers, tumeurs stromales, lymphomes, adénocarcinomes). Il existe différentes techniques d'entéroscopie disponibles (simple ballon, double ballon, spiralée +/- motorisée) permettant l'exploration de l'intégralité de l'intestin grêle en associant souvent une exploration bidirectionnelle haute et basse. Les progrès récents notamment sur l'entéroscopie motorisée spiralée sont très prometteurs avec un taux de succès de 97 % et 10,6 % d'entéroscopie complète antérograde (atteinte du cæcum) avec une durée moyenne de procédure aux alentours de 25 minutes (10). Malheureusement, la principale limite de cette technique demeure encore sa faible disponibilité sur notre territoire.

Performances et limites en cas de suspicion de MICI

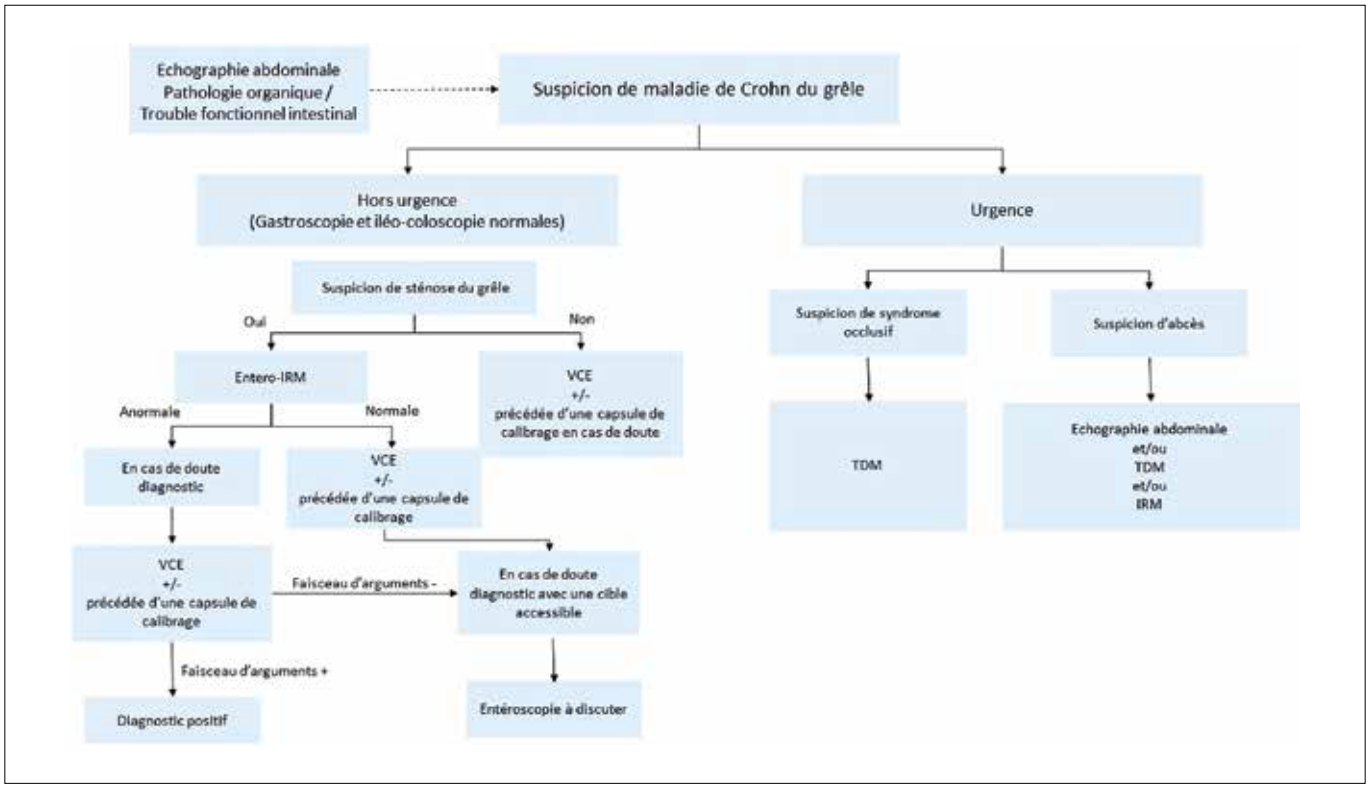
L'exploration d'une suspicion de MC du grêle est avant tout guidée par l'anamnèse ainsi que les données cliniques et biologiques (**figure 1**). L'exploration de douleurs abdominales associées ou non à des troubles du transit est souvent à l'origine de la réalisation d'examens complémentaires de première intention type échographie/ scanner et endoscopies digestives.

L'échographie est souvent réalisée en première intention devant un tableau de douleurs abdominales et aide à différencier un trouble fonctionnel intestinal d'une pathologie organique. Une échographie normale ne doit pas pour autant écarter le diagnostic de MC du grêle. Une méta-analyse évaluant les performances de l'échographie dans le diagnostic de la MC a montré une excellente spécificité (93 %) et une bonne sensibilité (88 %) selon la localisation iléale ou colique et le seuil d'épaississement de la paroi (11). Cependant, l'exploration par échographie est limitée par la localisation parfois profonde et/ ou pelvienne des lésions rendant difficile leur exploration. L'échographie voit également ses performances diminuées pour les patients en surpoids. Enfin, elle est opérateur dépendant sans possibilité de relecture au décours. En pratique, cette échographie sera rapidement complétée par un scanner abdomino-pelvien souvent en contexte d'urgence ou d'exacerbation des symptômes. La réalisation d'un scanner peut, devant une occlusion mécanique du grêle, faire découvrir un épaississement pathologique du grêle ou encore une MC iléale abcédée mimant une appendicite aiguë. Une méta-analyse évaluant les performances de l'échographie, de l'IRM et du scanner dans le diagnostic de la MC a montré des sensibilités de 90 %, 93 %, 84 % et des spécificités de 96 %, 93 %, 95 % respectivement (12).

La place du scanner dans la MC doit être limitée autant que possible aux urgences (perforation, syndrome occlusif, suspicion d'abcès) afin ne pas surexposer les patients aux rayonnements ionisants (13). En cas d'indisponibilité de l'IRM en urgence ou semi-urgence, les performances du scanner sont excellentes pour faire le bilan d'occlusion, de sténoses ou de complications (14).

La place de l'entéro-IRM est relativement limitée pour le diagnostic initial de la MC car sa négativité n'exclut pas le diagnostic. En l'absence d'atteinte iléale visible en iléoscopie, l'entéro-IRM peut être utile à la phase diagnostique et permet également d'éliminer une éventuelle sténose contre-indiquant la réalisation d'une VCE. L'entéro-IRM devient essentielle une fois le diagnostic posé afin d'établir une cartographie exhaustive de l'atteinte du grêle (topographie, longueur de l'atteinte, focale, multifocale…). L'entéro-IRM permet également l'évaluation précise de l'activité inflammatoire de la maladie et des complications (fistules et abcès/occlusions) avec une sensibilité d'environ 80 % et une spécificité supérieure à 90 % (14). En revanche, l'entéro-IRM est moins facile d'accès que les deux précédentes modalités d'examens. Hors contexte d'urgence, en présence de symptômes obstructifs témoignant d'une probable sténose du grêle, l'examen morphologique indiqué sera de préférence une entéro-IRM. Cependant, l'entéro-IRM peut sous/surestimer la présence d'une sténose du grêle. Dans cette situation, une capsule de calibrage préalable à la VCE devra être réalisée.

Figure 1 : Proposition d'algorithme pour l'exploration de l'intestin grêle en cas de suspicion de maladie de Crohn

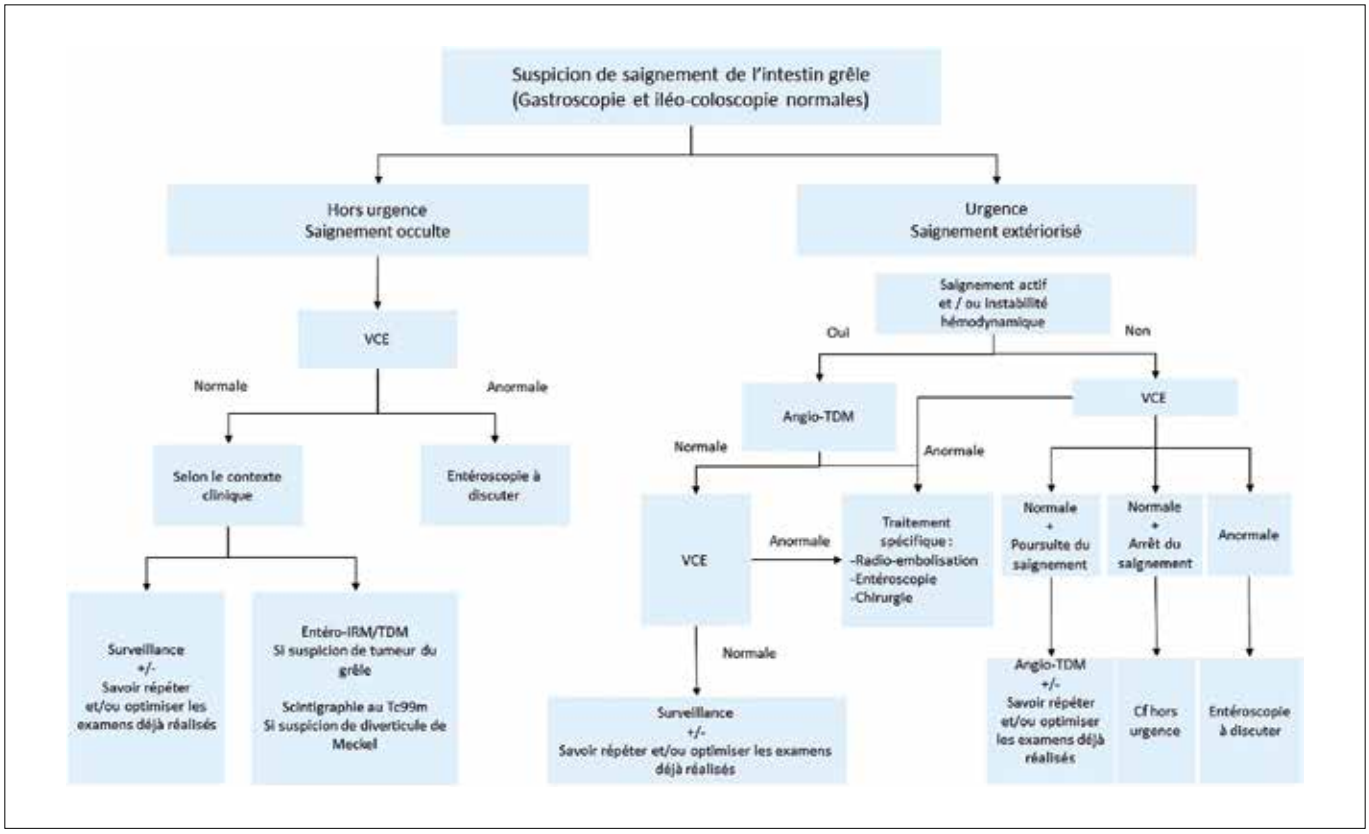


La VCE du grêle est de plus en plus indiquée pour le diagnostic et le suivi des patients atteints de MC. Elle est complémentaire de l'entéro-IRM notamment pour son apport diagnostic des lésions jéjunales haut situées et superficielles parfois difficiles à mettre en évidence en entéro-IRM en raison de la plus faible réplétion du jéjunum que de l'iléon (15). L'essai prospectif mené par González-Suárez *et al.* (16) sur une cohorte de 47 patients atteints et/ ou suspects de MC montrait une meilleure rentabilité diagnostique de la VCE par rapport à l'entéro-IRM (76,6 % *vs.* 44,7 %, p= 0,001) dans le diagnostic des lésions du grêle mais également dans la détection de lésions jéjunales inflammatoires (31,9 % *vs.* 6,4 % p= 0,03). Pour autant, le faible effectif de patients inclus dans cette étude ne permet pas de généraliser ces résultats. La qualité de visualisation de la muqueuse du grêle représente une des limites de la VCE. En effet elle peut être réduite notamment en cas de préparation insuffisante et/ ou de non-suivi du régime préalable. À l'instar du score de Boston largement utilisé pour la coloscopie, il n'existe pas à ce jour de score suffisamment robuste permettant une évaluation standardisée et reproductible de la qualité de visualisation en VCE du grêle (17). L'appréciation globale de la propreté de l'intestin grêle doit faire partie du compte rendu de l'examen et est dépendante de l'appréciation du lecteur de VCE. En cas de visualisation insuffisante de la muqueuse, la réalisation d'un nouvel examen peut être discuté si une suspicion forte de MC persiste. La complication principale de la VCE est le risque de rétention de cette dernière au sein d'une sténose du grêle non diagnostiquée au préalable estimée entre 1 et 5 % selon les indications (5). Enfin si les explorations proposées jusqu'ici sont insuffisantes pour affirmer le diagnostic de MC et qu'il existe une cible (ulcérations/ sténoses) paraissant accessible endoscopiquement, alors une entéroscopie haute ou basse doit se discuter. En cas de suspicion de MC, la rentabilité diagnostique de l'entéroscopie varie de 25 % à 70 % selon les études (18,19). L'usage de l'entéroscopie peut également être sollicité dans l'urgence à visée thérapeutique, en cas d'ulcère du grêle hémorragique (hémostase), ou encore en cas de sténose symptomatique accessible à une dilatation hydrostatique.

Performances et limites en cas de suspicion de saignement

La SSIG est la principale indication d'exploration de l'intestin grêle et représente environ 5 % des hémorragies digestives (20,21). L'angiodysplasie est la principale cause de saignement de l'intestin grêle (40 à 60 %) notamment chez les patients âgés (22). Les autres causes de saignements de l'intestin grêle nécessitant son exploration sont représentées par les tumeurs (tumeurs carcinoïdes, lymphomes, adénocarcinomes, tumeurs stromales...), le diverticule de Meckel chez les patients jeunes, les causes iatrogènes (anti-inflammatoires non stéroïdiens) et les atteintes ischémiques. Il est classiquement admis que 80 % des hémorragies digestives ont une origine haute (avant l'angle de Treitz) (23) et 20 % une origine basse (après l'angle de Treitz) (24,25). Les hémorragies digestives basses sont à 80 % d'origine colo-anale. Les hémorragies digestives liées

Figure 2 : Proposition d'algorithme pour l'exploration de l'intestin grêle en cas de suspicion de saignement digestif inexpliqué



à l'intestin grêle représentent donc environ 5 % des hémorragies digestives. En cas de SSIG (**figure 2**), la réalisation d'une VCE est indiquée et permet une exploration optimale de l'intestin grêle. En contexte de SSIG, La rentabilité diagnostique de la VCE est estimée entre 50 et 60 % dans la littérature (26,27). Sa réalisation précoce dans un délai de 14 jours suivant une hémorragie extériorisée représente un critère prédictif de positivité de l'examen (28). L'ESGE préconise dorénavant sa réalisation idéalement dans les 48 heures suivant le début du saignement afin d'optimiser la rentabilité diagnostique de l'examen (29). En termes d'identification de la cause du saignement, des essais prospectifs ont montré que la VCE était plus performante que l'angioscanner (30) ou encore l'entéroscanner (31). En période hémorragique, dans certaines indications spécifiques et si les ressources locales et l'organisation le permettent, le largage per-endoscopique est une option qui semble augmenter la rentabilité diagnostique à 75 % (32). Malgré ses bonnes performances, le caractère différé de l'analyse des VCE, le temps de lecture nécessaire qui leur est dédié, ainsi que la disponibilité variable de cet examen dans les situations d'urgence, représentent les principales limites de cette procédure. Il a également été démontré que les risques inhérents à la lecture humaine, de vigilance réduite et de lésions manquées, augmentent dès la deuxième lecture successive de VCE (33). Il est désormais certain que l'implémentation des outils d'intelligence artificielle va bouleverser tous ces paramètres. Hors contexte d'urgence, à l'issue d'un bilan de SSIG et en cas de VCE non contributive, il est important de savoir répéter et/ ou optimiser les examens déjà réalisés. Dans cette situation, le contexte clinique doit pouvoir nous orienter ou non vers la réalisation d'imagerie complémentaire du grêle (suspicion de tumeur du grêle ?). Les techniques d'imagerie préconisées privilégient alors une distension du grêle pour un examen optimal afin de détecter la cause du saignement. Les tumeurs du grêle représentent 6 à 9 % des causes de saignement digestifs chroniques et sont la première étiologie chez les patients avant 50 ans (34). L'entéro-IRM ou l'entéroscanner peuvent être réalisés dans ce contexte en prenant toujours en considération dans le choix de l'examen le risque au long cours de surexposition répétée aux rayonnements ionisants.

En contexte d'urgence, en cas de saignement extériorisé important avec instabilité hémodynamique, une exploration la plus précoce possible par angioscanner peut permettre la détection de l'origine du saignement (tumeurs, malformations artério-veineuses, inflammations) et permettre si besoin un traitement radiologique interventionnel adapté. Une méta-analyse a démontré les bonnes performances de l'angioscanner en cas de saignement actif gastro-intestinal avec une sensibilité et spécificité estimées à 85 % et 92 % respectivement (35). Cet examen rapide et largement disponible présente l'avantage majeur de guider un éventuel geste thérapeutique radiologique si nécessaire. Ces limites sont bien connues et représentées par la néphrotoxicité, le risque allergique et l'exposition répétée aux rayonnements. En cas de saignement persistant, un traitement spécifique selon le contexte peut être proposé : radio-embolisation, chirurgie, entéroscopie. Dans certains cas beaucoup plus rares, une prise en charge chirurgicale pourra se discuter avec la possibilité ou non d'une entéroscopie per opératoire qui reste exceptionnelle car associée à une morbi-mortalité élevée (36).

En cas de SSIG, l'entéroscopie est principalement envisagée à visée thérapeutique après une première exploration non invasive du grêle le plus souvent par VCE. Une méta-analyse a montré que la rentabilité diagnostique de la VCE et de l'entéroscopie pour les SSIG étaient similaires (37). Cependant, l'entéroscopie peut également être guidée par une imagerie radiologique préalable ayant identifié l'origine du saignement surtout en cas de saignement extériorisé important. La rentabilité de l'entéroscopie est d'autant plus élevée qu'elle est réalisée précocement (38). Les dernières recommandations de l'ESGE offrent une place nouvelle à la réalisation d'une entéroscopie dans les 48/72 heures suivant l'épisode hémorragique comme alternative de première intention selon la présentation clinique (29), si cette procédure permet d'associer à la fois le diagnostic et le traitement de la cause dans le même temps. Cependant, la limite principale de l'entéroscopie demeure sa faible disponibilité sur notre territoire. Ses principales complications sont dominées par l'hémorragie et la perforation.

Connaître la place des explorations scintigraphiques

En contexte hémorragique

La scintigraphie aux hématies marquées au Technétium 99m (Tc99m) est un examen non invasif permettant d'objectiver un saignement digestif et parfois de le localiser. Elle doit être réalisée en période hémorragique afin d'identifier une éventuelle extravasation sanguine et d'optimiser sa rentabilité diagnostique, ce qui restreint sa place en raison de son accessibilité limitée en urgence (39). La scintigraphie aux érythrocytes marqués au Tc99m est surtout envisagée chez l'homme jeune lorsqu'il existe une suspicion de diverticule de Meckel.

En contexte oncologique

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) de l'intestin grêle sont suspectées devant un faisceau d'arguments clinico-biologiques et morphologiques. La tomographie par émission de positons (TEP) est un type particulier d'imagerie permettant d'évaluer l'activité métabolique des tumeurs. La TEP aux analogues de la somatostatine (ASS) offre une sensibilité de détection du rayonnement ainsi qu'une résolution spatiale des images nettement supérieures à la scintigraphie classique ce qui en fait l'examen de référence dans l'exploration des TNE. Les trois ASS classiquement utilisés sont le DOTATOC, le DOTATATE et le DOTANOC. Comparativement à la scintigraphie à l'octréotide, la TEP aux ASS démontre une supériorité dans la détection de la tumeur primitive ainsi que des métastases (40). La F-DOPA (18F-dihydroxy-phénylalanine) est un traceur radioactif extrêmement sensible utilisé pour la détection des TNE bien différenciées. Les données de la littérature mettent en évidence une supériorité de la TEP-F-DOPA par rapport à la scintigraphie à l'octréotide pour les TNE du grêle (41). Enfin l'utilisation du TEP-FDG (Fluorodésoxyglucose) permet une évaluation du niveau d'agressivité des TNE et représente l'examen de référence pour l'exploration des TNE peu différenciées.

Conclusion

Les techniques d'exploration de l'intestin grêle sont nombreuses, variées et souvent complémentaires. Les évolutions technologiques récentes offrent un large choix dans les différentes modalités d'exploration de l'intestin grêle. Les indications, performances et limites des différents examens varient en fonction du contexte clinique et doivent être bien connus du médecin prescripteur. La prescription d'une exploration de l'intestin grêle, qu'elle soit radiologique ou endoscopique doit également intégrer la notion d'accessibilité et de disponibilité en fonction des ressources environnantes.

Références

1. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, *et al.* ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. J Crohns Colitis. 1 févr 2019;13(2):144-64.
2. Biondi M, Bicci E, Danti G, Flammia F, Chiti G, Palumbo P, *et al.* The Role of Magnetic Resonance Enterography in Crohn's Disease: A Review of Recent Literature. Diagn Basel Switz. 15 mai 2022;12(5):1236.
3. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. Nature. 25 mai 2000;405(6785):417.
4. Liao Z, Gao R, Xu C, Li ZS. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. Gastrointest Endosc. févr 2010;71(2):280-6.
5. Cortegoso Valdivia P, Skonieczna-Żydecka K, Elosua A, Sciberras M, Piccirelli S, Rullan M, *et al*. Indications, Detection, Completion and Retention Rates of Capsule Endoscopy in Two Decades of Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. Diagn Basel Switz. 28 avr 2022;12(5):1105.
6. Byrne MF, Donnellan F. Artificial intelligence and capsule endoscopy: Is the truly « smart » capsule nearly here? Gastrointest Endosc. 2019;89(1):195-7.
7. Dray X, Iakovidis D, Houdeville C, Jover R, Diamantis D, Histace A, *et al.* Artificial intelligence in small bowel capsule endoscopy - current status, challenges and future promise. J Gastroenterol Hepatol. janv 2021;36(1):12-9.
8. Rondonotti E, Spada C, Adler S, May A, Despott EJ, Koulaouzidis A, *et al.* Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Review. Endoscopy. 2018;50(4):423-46.
9. Cholet F, *et al.* Efficacy of Small Bowel Preparation in Capsule Endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding (Prepintest). ClinicalTricals.gov identifier NCT01267981.
10. Beyna T, Arvanitakis M, Schneider M, Gerges C, Böing D, Devière J, *et al.* Motorised spiral enteroscopy: first prospective clinical feasibility study. Gut. févr 2021;70(2):261-7.
11. Fraquelli M, Colli A, Casazza G, Paggi S, Colucci A, Massironi S, *et al.* Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. Radiology. juill 2005;236(1):95-101.
12. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. Radiology. avr 2008;247(1):64-79.
13. Desmond AN, O'Regan K, Curran C, McWilliams S, Fitzgerald T, Maher MM, *et al.* Crohn's disease: factors associated with exposure to high levels of diagnostic radiation. Gut. nov 2008;57(11):1524-9.
14. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez de Guereñu B, *et al.* 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. Aliment Pharmacol Ther. juill 2011;34(2):125-45.
15. Lee HS, Lim YJ, Shim KN, Moon CM, Song HJ, Kim JO, *et al.* Diagnostic Value of Small Bowel Capsule Endoscopy in Isolated Ileitis: A CAPENTRY Study. Dig Dis Sci. janv 2017;62(1):180-7.
16. González-Suárez B, Rodriguez S, Ricart E, Ordás I, Rimola J, Díaz-González Á, *et al.* Comparison of Capsule Endoscopy and Magnetic Resonance Enterography for the Assessment of Small Bowel Lesions in Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis. 19 mars 2018;24(4):775-80.
17. Dray X, Houist G, Le Mouel JP, Saurin JC, Vanbiervliet G, Leandri C, *et al.* Prospective evaluation of third-generation small bowel capsule endoscopy videos by independent readers demonstrates poor reproducibility of cleanliness classifications. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 16 mars 2021;45(6):101612.
18. Heine GD, Hadithi M, Groenen MJ, Kuipers EJ, Jacobs MA, Mulder CJ. Double-balloon enteroscopy: indications, diagnostic yield, and complications in a series of 275 patients with suspected small-bowel disease. Endoscopy. janv 2006;38(1):42-8.
19. Manes G, Imbesi V, Ardizzone S, Cassinotti A, Pallotta S, Porro GB. Use of double-balloon enteroscopy in the management of patients with Crohn's disease: feasibility and diagnostic yield in a high-volume centre for inflammatory bowel disease. Surg Endosc. déc 2009;23(12):2790-5.
20. ASGE Standards of Practice Committee, Gurudu SR, Bruining DH, Acosta RD, Eloubeidi MA, Faulx AL, *et al*. The role of endoscopy in the management of suspected small-bowel bleeding. Gastrointest Endosc. janv 2017;85(1):22-31.
21. Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. Am J Gastroenterol. sept 2015;110(9):1265-87; quiz 1288.
22. Becq A, Rahmi G, Perrod G, Cellier C. Hemorrhagic angiodysplasia of the digestive tract: pathogenesis, diagnosis, and management. Gastrointest Endosc. 2017;86(5):792-806.
23. Nahon S, Hagège H, Latrive JP, Rosa I, Nalet B, Bour B, *et al.* Epidemiological and prognostic factors involved in upper gastrointestinal bleeding: results of a French prospective multicenter study. Endoscopy. nov 2012;44(11):998-1008.
24. Chait MM. Lower gastrointestinal bleeding in the elderly. World J Gastrointest Endosc. 16 mai 2010;2(5):147-54.
25. Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. Am J Gastroenterol. mars 1997;92(3):419-24.
26. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder CJ, *et al.* Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy. avr 2015;47(4):352-76.
27. Rahmi G, Samaha E, Vahedi K, Delvaux M, Gay G, Lamouliatte H, *et al.* Long-term follow-up of patients undergoing capsule and double-balloon enteroscopy for identification and treatment of small-bowel vascular lesions: a prospective, multicenter study. Endoscopy. juill 2014;46(7):591-7.
28. Spada C, McNamara D, Despott EJ, Adler S, Cash BD, Fernández-Urién I, *et al*. Performance measures for small-bowel endoscopy: A European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. United Eur Gastroenterol J. juin 2019;7(5):614-41.
29. Pennazio M, Rondonotti E, Despott EJ, Dray X, Keuchel M, Moreels T, *et al.* Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022. Endoscopy. 24 nov 2022;
30. Saperas E, Dot J, Videla S, Alvarez-Castells A, Perez-Lafuente M, Armengol JR, *et al.* Capsule endoscopy versus computed tomographic or standard angiography for the diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding. Am J Gastroenterol. avr 2007;102(4):731-7.

31. Wang Z, Chen J qiang, Liu J lu, Qin X gan, Huang Y. CT enterography in obscure gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. J Med Imaging Radiat Oncol. juin 2013;57(3):263-73.

32. Schlag C, Menzel C, Nennstiel S, Neu B, Phillip V, Schuster T, *et al.* Emergency video capsule endoscopy in patients with acute severe GI bleeding and negative upper endoscopy results. Gastrointest Endosc. avr 2015;81(4):889-95.

33. Beg S, Card T, Sidhu R, Wronska E, Ragunath K, UK capsule endoscopy users' group. The impact of reader fatigue on the accuracy of capsule endoscopy interpretation. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. août 2021;53(8):1028-33.

34. Pasha SF, Hara AK, Leighton JA. Diagnostic evaluation and management of obscure gastrointestinal bleeding: a changing paradigm. Gastroenterol Hepatol. déc 2009;5(12):839-50.

35. García-Blázquez V, Vicente-Bártulos A, Olavarria-Delgado A, Plana MN, van der Winden D, Zamora J, *et al*. Accuracy of CT angiography in the diagnosis of acute gastrointestinal bleeding: systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. mai 2013;23(5):1181-90.

36. Voron T, Rahmi G, Bonnet S, Malamut G, Wind P, Cellier C, *et al.* Intraoperative Enteroscopy: Is There Still a Role? Gastrointest Endosc Clin N Am. janv 2017;27(1):153-70.

37. Pasha SF, Leighton JA, Das A, Harrison ME, Decker GA, Fleischer DE, *et al.* Double-balloon enteroscopy and capsule endoscopy have comparable diagnostic yield in small-bowel disease: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. juin 2008;6(6):671-6.

38. Mönkemüller K, Neumann H, Meyer F, Kuhn R, Malfertheiner P, Fry LC. A retrospective analysis of emergency double-balloon enteroscopy for small-bowel bleeding. Endoscopy. août 2009;41(8):715-7.

39. Expert Panel on Interventional Radiology, Karuppasamy K, Kapoor BS, Fidelman N, Abujudeh H, Bartel TB, *et al.* ACR Appropriateness Criteria® Radiologic Management of Lower Gastrointestinal Tract Bleeding: 2021 Update. J Am Coll Radiol JACR. mai 2021;18(5S):S139-52.

40. Van Binnebeek S, Vanbilloen B, Baete K, Terwinghe C, Koole M, Mottaghy FM, *et al.* Comparison of diagnostic accuracy of (111) In-pentetreotide SPECT and (68)Ga-DOTATOC PET/CT: A lesion-by-lesion analysis in patients with metastatic neuroendocrine tumours. Eur Radiol. mars 2016;26(3):900-9.

41. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Ruszniewski P, de Beco V, Aide N, *et al.* Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. sept 2006;47(9):1455-62.

ABRÉVIATIONS

VCE : Vidéo-capsule endoscopique

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

TDM : Tomodensitométrie

SSIG : Suspicion de saignement de l'intestin grêle

PEG : Poly-éthylène glycol

HAS : Haute autorité de santé

MC : Maladie de Crohn

Tc99m : Technétium 99m

ESGE : Société européenne d'endoscopie digestive

TEP : Tomographie par émissions de positons

ASS : Analogues de la somatostatine

F-DOPA : 18F-dihydroxy-phénylalanine

TNE : tumeurs neuroendocrines

FDG : Fluorodésoxyglucose

Remerciements

Dr Antoine Guilloux, Pr Xavier Dray

Sorbonne Université, Centre d'Endoscopie Digestive, Hôpital Saint-Antoine, APHP, Paris, France.

Dr Pauline Iorio

Sorbonne Université, Service de Radiologie, Hôpital Saint-Antoine, APHP, Paris, France.

5

Les cinq points forts

- Les techniques d'exploration de l'intestin grêle sont multiples. Le choix dépend du contexte clinique et de leur accessibilité et disponibilité.
- En cas de maladie de Crohn du grêle, une suspicion de sténose orientera les explorations vers la réalisation d'une entéro-IRM en première intention plutôt qu'une vidéo-capsule endoscopique.
- Une sténose symptomatique du grêle est une contre-indication formelle à la réalisation d'une vidéocapsule endoscopique.
- En cas de saignement digestif extériorisé associé à une gastroscopie et une coloscopie normales, une vidéo-capsule endoscopique doit être réalisée le plus précocement possible (< à 48 heures) de façon à optimiser sa rentabilité diagnostique.
- La scintigraphie aux érythrocytes marqués au Tc99m est réservée à la suspicion de diverticule de Meckel hémorragique.

Douleurs abdominales chroniques de l'adulte : les causes rares à ne pas oublier

Benoit COFFIN

Service d'Hépato-Gastroentérologie, AP-HP Hôpital Louis Mourier, 178 rue des Renouillers, 92700 Colombes (France)

benoit.coffin@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir évoquer une cause rare de douleur abdominale chronique
- Connaître la démarche diagnostique
- Connaître les principes thérapeutiques

LIENS D'INTÉRÊT

Conseil : Mayoly Spindler, Alnylam, SANOFI

MOTS-CLÉS

Douleur abdominale ; Syndrome d'Ehlers-Danlos et hyperlaxité ; Narcotic bowel syndrome

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

Bien qu'il n'y ait pas de définition communément admise, on peut dire qu'une douleur abdominale est dite chronique ou persistante si elle est présente depuis au moins 6 mois, de manière continue ou intermittente et si elle résiste aux traitements habituels (1). Il s'agit d'une situation clinique fréquente rencontrée tant par les généralistes, que les gastro-entérologues ou les algologues mais aussi les chirurgiens, les gynécologues et sans doute les psychiatres. Dans la majorité des cas, la cause de ces douleurs abdominales chroniques est un syndrome fonctionnel comme le syndrome de l'intestin irritable (SII) ou la dyspepsie qui répondent à des critères diagnostiques précis, les critères de Rome IV (2,3). Dans certains cas, il existe une pathologie organique chronique sous-jacente connue comme une pancréatite chronique calcifiante, une maladie inflammatoire intestinale en rémission qui peut être retenue comme étant la cause de ces douleurs abdominales chroniques.

Chez certains patients, souvent avec des symptômes sévères, il faut savoir évoquer des causes rares ou inhabituelles de douleurs abdominales chroniques. Schématiquement il est possible de classer ces causes comme étant d'origine 1- digestive ou gynécologique, 2- systémique, 3- génétique, 4- dysautonomique ou centrale. Dans cette énumération, il ne faut surtout pas oublier les douleurs abdominales d'origine pariétale ou rhumatologique qui sont fréquentes et encore insuffisamment connues par le gastro-entérologue. Elles ne seront pas abordées dans cet article car détaillées lors de la FMC-HGE 2019 (Alcaraz P., Post'U 2019).

Approche diagnostique

L'approche diagnostique chez un patient ayant des douleurs abdominales chroniques ou persistantes est basée, comme toujours, sur l'analyse des antécédents, l'historique des symptômes et leur description soigneuse (type de la douleur, localisation, irradiations, facteurs déclenchant/ calmant, relations avec l'alimentation, transit, symptômes associés digestifs et extra-digestifs, etc.), l'examen clinique, les examens biologiques et morphologiques déjà réalisés souvent dans un contexte d'errance diagnostique et de nomadisme médical. Dans cette situation un amaigrissement est presque

FMC HGE : Organisme certifié Qualiopi pour la catégorie "actions de formation"

constamment retrouvé, jusqu'à 85 % des cas (4), les patients faisant souvent des régimes très restrictifs dans l'espoir de diminuer leurs symptômes. Cet amaigrissement ne doit pas être considéré comme un signe d'alarme invitant à refaire un nouveau bilan morphologique. La recherche d'aliments déclenchant spécifiquement des symptômes doit être effectuée. L'efficacité, ou l'absence d'efficacité de régimes, comme un régime sans gluten ou un régime pauvre en FODMAPs, doit être recherchée. Compte tenu du caractère chronique des symptômes, toutes les explorations endoscopiques et morphologiques possibles ont le plus souvent déjà été réalisées et très souvent à plusieurs reprises. Même si cela est fastidieux, il est indispensable de revoir tous les examens et leurs résultats pour éviter de les répéter, à tort, ou à l'inverse pour en prescrire certains qui n'ont pas été réalisés ou dont les résultats sont douteux. Il est aussi indispensable de rechercher les antécédents chirurgicaux. Dans une cohorte de 103 patients avec douleurs abdominales chroniques, une intervention chirurgicale est rapportée comme un facteur déclenchant chez 27 % des patients et 68 % ont eu une ou plusieurs interventions chirurgicales sans aucun effet sur les symptômes (4). Il est par ailleurs bien établi que les patients ayant un SII ont un risque plus élevé d'avoir eu une cholécystectomie (RR 2,09 ; IC95 % 1,87-2,29), une appendicectomie (RR 1,45 ; IC95 % 1,33-1,56), une hystérectomie (RR 1,70 ; IC95 % 1,55-1,87) ou une chirurgie vertébrale essentiellement pour canal lombaire étroit (RR 1,22 ; IC95 % 1,05-1,42) (5). Les informations sur les différents traitements reçus et leur efficacité doivent aussi être recueillies. De plus en plus souvent, les patients montrent les résultats de tests sérologiques avec dosages semi-quantitatifs d'Ig G à la recherche d'intolérances alimentaires. Chers (200 à 400 € environ) et non pris en charge par la CPAM, ces tests n'ont absolument aucune valeur scientifique, ne doivent pas être prescrits et leurs résultats ne doivent pas déboucher sur des régimes d'exclusion. De même, certains patients arrivent avec des résultats d'étude de microbiote. Peu sensibles et peu spécifiques, ces tests n'ont aucun intérêt et ne débouchent sur aucune prise en charge spécifique.

Cette analyse soigneuse est indispensable pour essayer d'orienter vers un diagnostic mais aussi pour identifier un éventuel facteur de décompensation (acute on chronic) ou dépister la survenue d'un cancer.

Douleurs abdominales chroniques d'origine digestive

La gastroentérite à éosinophiles (GEE)

La GEE est une pathologie inflammatoire chronique caractérisée par une infiltration de la paroi digestive, parfois du péritoine, par des polynucléaires éosinophiles (PNE). Il s'agit d'une pathologie rare dont la prévalence est comprise entre 8,4 et 28 pour 10 (5) habitants (6). Les symptômes associent à des degrés divers : douleurs abdominales diffuses, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhée, altération de l'état général… L'association à une œsophagite à éosinophiles semble peu fréquente. La physiopathologie est mal comprise. Il existe un terrain atopique avec des allergies, en particulier alimentaire, un asthme, un eczéma dans seulement 50 % des cas environ. Une hyper-éosinophilie est inconstante. Le diagnostic repose sur l'augmentation du nombre de PNE dans la paroi digestive, justifiant la réalisation de biopsies systématiques en cas d'endoscopies normales, en se rappelant que la densité des PNE augmente tout au long du tube digestif. La normale chez l'adulte est < 20 PNE par champ dans le duodénum, < 40 dans le cæcum et < 50 dans le côlon gauche. Une consultation allergologique est indispensable si le diagnostic est retenu. Le traitement repose sur un régime d'éviction si une allergie alimentaire a été identifiée. Une corticothérapie est souvent nécessaire en cas de symptômes sévères. En l'absence d'étude randomisée, il est préconisé de faire un schéma type maladie inflammatoire intestinale (0,5 à 1 mg/kg/j durant 4 à 6 semaines, puis décroissance progressive) en sachant qu'il y a souvent une rechute en cas de décroissance trop rapide, plus ou moins associé à des antihistaminiques et au montélukast, un antagoniste des récepteurs aux leucotriènes. En cas de forme rebelle, l'utilisation de nouvelles biothérapies ciblant les interleukines spécifiques aux PNE comme le dupilumab, un anti-IL4, ou le mépolizumab, un anti-IL5, peut être discutée en centre expert hors AMM.

Panniculite mésentérique

Diagnostiquée typiquement chez des patients après l'âge de 50 ans, la panniculite mésentérique est une masse inflammatoire de la racine du mésentère découverte de manière fortuite sur un scanner réalisée dans le cadre du bilan de douleurs digestives d'allure fonctionnelle. L'imputabilité de cette anomalie dans la genèse des symptômes est très discutée, seules les formes très inflammatoires associées à des adénopathies réactionnelles intenses sont peut-être responsable de douleurs (7). Il est classique de rechercher une néoplasie associée (mélanome, cancers urinaires, gynécologiques, colo-rectaux), un lymphome ou une tuberculose (8,9) au moment du diagnostic. Mais cette association est discutée (10) et dans la majorité des cas, le bilan est négatif. Il n'a pas été rapporté d'études de cohortes prospectives de bonne qualité, mais ces lésions ne semblent pas évolutives avec le temps. Il n'y a aucun traitement codifié.

Ischémie mésentérique chronique (IMC)

L'IMC se définit comme un apport sanguin digestif insuffisant (11). L'IMC peut être occlusive ou non occlusive. La prévalence de l'IMC n'est pas connue, il est fréquent de retrouver une sténose athéromateuse des troncs mésentériques et/ ou cœliaque chez des patients âgés mais seulement une minorité des patients va rapporter des symptômes évocateurs. Les autres causes d'IMC occlusive sont des vascularites, les thromboses veineuses mésentériques et les causes d'IMC non occlusives sont toutes les causes de bas débit cardiaque. Le tableau clinique typique est une douleur abdominale postprandiale, survenant 10 à 20 min après la prise alimentaire et durant 1 à 2 heures. Les patients restreignent leur prise alimentaire avec une peur de manger. Un amaigrissement est fréquent (61-94 % des cas). Il peut s'y associer une diarrhée (19-61 %), des nausées (5-84 %), et une majoration de la douleur lors d'un exercice physique (43-76 %). L'examen clinique est le plus souvent normal, l'auscultation retrouve parfois un souffle abdominal. Il existe souvent un terrain athéromateux diffus. Le diagnostic repose sur le scanner et/ou l'IRM avec opacification aux temps artériels et veineux. Une sténose est considérée comme significative s'il y a une obstruction d'au moins 70 % d'un des troncs artériels. La prise en charge doit être effectuée en

centre expert (au mieux une structure SURVI), associant gastro-entérologue, radiologue interventionnel et chirurgien vasculaire pour décider au cas par cas de la prise en charge adaptée (traitement médical, radiologie interventionnelle, chirurgie). Les risques étant de sur-traiter une sténose non significative ou à l'inverse de laisser en place une sténose significative avec un risque de survenue d'une ischémie aiguë mésentérique. Des guidelines très détaillés de l'UEG sur le diagnostic et la prise en charge de l'IMC sont disponibles depuis 2020 (11).

Syndrome du ligament arqué

Il s'agit d'une compression du tronc cœliaque par le ligament arqué, un pont fibreux réunissant les 2 piliers du diaphragme, entraînant une ischémie occlusive. La réalité de ce syndrome est très discutée, une compression du tronc cœliaque par un ligament arqué étant retrouvée de manière fortuite chez 3 à 7 % des personnes ayant un scanner (11). Si une indication opératoire est retenue, le traitement est chirurgical avec souvent de bons résultats mais il n'y a pas d'études de cohortes prospectives.

Brides et adhérences post-opératoires

Toutes les interventions chirurgicales abdominales et/ ou pelviennes sont susceptibles de générer des brides ou des adhérences post-opératoires quelle que soit la voie d'abord, laparotomie ou cœlioscopie. Chez un patient se plaignant de douleurs abdominales chroniques et ayant des antécédents chirurgicaux, en l'absence de phénomènes occlusifs, un diagnostic de douleurs adhérencielles est souvent évoqué. Il n'existe aucun examen complémentaire permettant de poser un diagnostic positif. De nombreuses études ouvertes non contrôlées avaient conclu qu'une adhésiolyse permettait de diminuer le syndrome douloureux. Cependant une étude randomisée hollandaise comparant adhésiolyse à une procédure fictive a montré qu'après un an (12) et 12 ans de suivis (13), les patients non opérés avaient moins de douleurs et moins de consommation de soins que ceux du groupe opéré.

Dysfonction du sphincter d'Oddi (DSO)

La DSO est caractérisée par des douleurs abdominales aiguës récurrentes, avec des douleurs nocturnes insomniantes, de type biliaire ou pancréatique nécessitant de fréquents passages aux urgences (14). Un antécédent de cholécystectomie est fréquent. Il peut exister une élévation des transaminases au moment des crises. Après avoir éliminé toute suspicion de lithiase, le diagnostic peut être posé lors d'une CPRE, une manométrie du sphincter d'Oddi (geste morbide qui n'est plus jamais pratiqué) ou surtout une scintigraphie biliaire mais qui est difficile d'accès. Le diagnostic est souvent difficile, basé sur un faisceau d'argument. Le traitement est médical reposant essentiellement sur les antalgiques en cas de crises douloureuses. Depuis l'essai randomisé EPISOD (15), la sphinctérotomie endoscopique n'est plus recommandée compte tenu de son absence d'efficacité sur le syndrome douloureux et de sa morbidité.

Douleurs gynécologiques : endométriose

L'endométriose est une maladie inflammatoire gynécologique touchant 7 à 10 % des femmes avant la ménopause (16,17). Par rapport à un groupe contrôle, les femmes ayant une endométriose signalent plus souvent une douleur abdominale diffuse, pas uniquement pelvienne, une constipation, des nausées et des ballonnements (17) et dans une méta-analyse récente le risque relatif d'avoir des symptômes de SII chez les femmes avec endométriose était de 3,26 (CI 95 % : 1,97-5,39) par rapport à des femmes sans endométriose (18). Chez les femmes en période d'activité génitale ayant des douleurs abdominales, une endométriose est maintenant très souvent évoquée mais, si cela n'a pas déjà été fait, elle doit être recherchée en réalisant les examens nécessaires (échographie, IRM) avant d'envisager une prise en charge spécialisée. Souvent, la douleur abdominale persiste malgré un traitement adapté ; il faut alors évoquer d'autres causes.

Douleurs abdominales systémiques

Insuffisance surrénale

L'insuffisance surrénale peut être périphérique ou centrale et survient plus souvent entre 20 et 50 ans (19). La douleur abdominale est un des signes cliniques cardinaux associée à une fatigue, une faiblesse musculaire, un amaigrissement ou une hypotension. Ces signes cliniques, très peu spécifiques, peuvent, à tort, amener à poser un diagnostic de SII chez environ 30 à 40 % des patients (20). Chez des patients ayant une maladie inflammatoire intestinale ayant reçu une corticothérapie, une insuffisance surrénale est fréquente lors du sevrage (21) et ce diagnostic doit être évoqué en cas de douleurs abdominales persistantes. Chez des patients sous opiacés au long cours, la persistance d'une douleur abdominale peut être secondaire à une insuffisance surrénale dont le mécanisme est mal compris (22). Le diagnostic repose sur le dosage de la cortisolémie à 8 heures ou sur un test de stimulation par le tétracosactide (Synacthène®). En cas de diagnostic positif une supplémentation immédiate par hydrocortisone est recommandée pour éviter tout risque d'insuffisance surrénale aiguë, avant une prise en charge spécialisée.

Mastocytose et syndrome d'activation mastocytaire (SAMA)

La mastocytose systémique est une maladie hématologique caractérisée par l'accumulation de mastocytes dans différents organes comme le foie, la rate, la moelle osseuse et le tube digestif. Les symptômes sont peu spécifiques associant diarrhée, douleurs abdominales diffuses, symptômes de reflux, ballonnement, nausées, vomissements et sont très facilement confondus avec le SII entraînant un long retard au diagnostic, plus de 7 ans (23,24). Un antécédent d'ulcère gastrique ou duodénal peut éventuellement attirer l'attention mais aussi des manifestations extra-digestives comme un prurit, des antécédents de choc anaphylactique ou des réactions intenses lors de piqûres d'insectes, une pollakiurie, des épisodes de flush, une ostéoporose. Il existe souvent des signes neuro-psychiques avec des troubles de l'attention, de la concentration, une anxiété qui, eux aussi, ne sont pas spécifiques. Certains aliments libérant de l'histamine (alcools, crustacés, tomates, épices, blanc d'œuf, fraises, bananes, ananas, fruits exotiques, cacahuètes, noix, noisettes, chocolat) ou riches en histamine (vin, choucroute, fromages fermentés, charcuterie conserves, notamment de poisson et petits pois ou fruits de mer) peuvent favoriser l'apparition des symptômes. Le diagnostic de l'atteinte digestive est posé sur la présence en quantité anormale de mastocytes (> 15 par champ) sur les biopsies digestives après

coloration spécifique, un infiltrat inflammatoire et parfois une atrophie villositaire partielle. Le dosage de la tryptasémie est en général élevé. La prise en charge repose sur un régime avec éviction du ou des aliments pouvant déclencher les symptômes, des anti-histaminiques et surtout les patients doivent être orientés vers des centres experts dans le cadre du réseau CEREMAST.

Contrairement à la mastocytose, le SAMA est caractérisé par l'absence d'anomalie quantitative des mastocytes, donc l'absence d'infiltration des tissus par des mastocytes. Le diagnostic est évoqué devant des symptômes similaires avec des douleurs abdominales diffuses d'allure fonctionnelle associées à des manifestations systémiques similaires comme flush, prurit, congestion nasale, enrouement, céphalées, palpitations qui ne sont absolument pas spécifiques. La tryptasémie est normale, une élévation de 2 µg/L ou de 20 % par rapport à la basale lors d'une crise sont des arguments évocateurs (25,26) ainsi que l'amélioration des symptômes par un traitement associant anti-H1, les moins sédatifs, anti-H2 (famotidine 40 mg x 2 par jour) et éventuellement du montélukast. Le traitement de seconde ligne repose sur le cromoglycate de sodium (100 à 400 mg par jour, préparation magistrale) (27). En cas d'échec, une prise en charge dans un centre de référence est justifiée. Très récemment, des données préliminaires suggèrent que le SAMA est fréquent chez des patients ayant un COVID long et pourrait expliquer certains symptômes digestifs tels que douleurs abdominales, diarrhée (28). [28].

Douleurs abdominales génétiques

Une origine génétique de la douleur abdominale n'est pas fréquente mais peut être évoquée en cas d'antécédents familiaux évocateurs ou si le patient provient d'une zone géographique avec forte prévalence comme dans le cas de fièvre méditerranéenne.

Angiœdème héréditaire : déficit en inhibiteur de la C1 estérase

Ce syndrome est la conséquence d'une mutation du gène de l'inhibiteur de la C1 estérase. Le type 1 est secondaire à une diminution quantitative de l'inhibiteur de la C1 estérase, le type 2 à une dysfonction de l'inhibiteur de la C1 estérase. Les symptômes les plus fréquents sont des œdèmes cutanés, des douleurs abdominales et au maximum un œdème laryngé qui est une urgence vitale (29,30). Les douleurs abdominales peuvent survenir par crises aiguës (en général durant 1 à 5 jours) ou bien se manifester par des douleurs abdominales chroniques qui sont présentes chez près de 80 % des patients. Les manifestations extra-digestives ne sont pas toujours présentes, ce qui rend le diagnostic compliqué. Le diagnostic est basé sur les antécédents familiaux, la recherche de facteurs déclenchant comme certains médicaments et sur l'imagerie abdominale (scanner, échographie) qui montre un épaississement des parois digestives et souvent une ascite avec la particularité que ces anomalies radiologiques fluctuent très rapidement, pouvant disparaître du jour au lendemain. Le diagnostic positif repose sur le dosage quantitatif et le dosage de l'activité de l'inhibiteur de la C1 estérase. Le traitement repose sur l'utilisation d'inhibiteurs de la C1 estérase en cas de poussée aiguë et sur des traitements d'entretien (androgènes, inhibiteur de la C1 estérase) en cas de symptômes sévères et récurrents.

Porphyries hépatiques aiguës

Les porphyries hépatiques aiguës sont des maladies génétiques rares caractérisées par des crises dites neuro-viscérales et, dans certaines formes, des manifestations cutanées. La porphyrie aiguë intermittente (PAI) est la forme la plus fréquente avec une prévalence de la mutation relativement élevée (1/1 700) mais la pénétrance du gène est faible avec comme conséquence assez peu de sujets symptomatiques (31). Les crises surviennent essentiellement chez la femme entre 18 et 45 ans. La crise neuro-viscérale de la PAI est caractérisée par une douleur abdominale intense diffuse, pseudo-chirurgicale, une constipation, des signes neuropsychiques (asthénie, obnubilation, coma) parfois une atteinte sensitivomotrice des 4 membres. Le tableau biologique au moment de la crise montre simplement une hyponatrémie, avec comme diagnostic différentiel l'insuffisance surrénale aigue. Le diagnostic est posé par le dosage dans les urines des précurseurs de l'hème, l'acide delta aminolévulinique (ALA) et le porphobilinogène (PBG). Le diagnostic est souvent difficile avec une errance des patients durant de très nombreuses années (> 10 ans). Les facteurs déclenchants d'une crise aiguë sont le stress, l'alcool, les variations hormonales, un épisode infectieux, une prise médicamenteuse. Souvent, un patient ne fera qu'une seule crise dans sa vie. Quelques patients vont avoir des crises aiguës répétées plus ou moins espacées et une étude récente a montré qu'entre les crises, il persistait des douleurs abdominales chroniques non spécifiques associées à des nausées, une fatigue et une anxiété chez près de 65 % des patients (32). Il est donc possible que la fréquence de la PAI symptomatique soit sous-estimée, des études sont en cours pour essayer de préciser la prévalence de la PAI dans cette situation. Le diagnostic final repose sur la mise en évidence des anomalies génétiques chez le probant avec un dépistage chez les apparentés. Le traitement de la crise repose sur une hospitalisation, une réhydratation et des antalgiques. Le givosiran, un ARN interférentiel, a été récemment développé et a complétement changé la prise en charge des patients, réduisant la fréquence et l'intensité des crises de 75 % par rapport au placebo (33). Lorsqu'un diagnostic est suspecté, il ne faut pas hésiter à contacter le Centre Français des Porphyries (AP-HP Hôpital Louis Mourier) ou consulter le site www.porphyrie.net.

Syndrome d'Ehlers-Danlos (SED)

Le SED est un groupe hétérogène de maladies héréditaires du tissu conjonctif associant à des degrés divers une hypermobilité articulaire, une hyperélasticité cutanée et une fragilité tissulaire. La prévalence du SED est estimée à 1/5 000. De très nombreuses formes cliniques de SED ont été décrites. Les plus fréquents sont le SED classique, le SED hypermobile et le SED vasculaire.

SED classique (SEDc), SED hypermobile (SEDh), désordre du syndrome d'hypermobilité (DSH) :

Le SEDc et SEDh sont des maladies autosomiques dominantes, avec des mutations identifiées sur le gène codant le collagène de type V (COL5A1 ou COL5A2) pour le SEDc alors qu'aucune mutation n'a été identifiée pour le SEDh. Le diagnostic repose sur des critères majeurs, une hyper-extensibilité de la peau et une hyper-mobilité articulaire généra-

lisée que l'on peut aisément rechercher à l'examen clinique à savoir : la dorsiflexion passive des auriculaires (5e doigt) au-delà de 90° ; l'apposition passive des pouces sur les fléchisseurs de l'avant-bras, l'hyper-extension du coude au-delà de 10°, l'hyper-extension du genou au-delà de 10°, la flexion du tronc vers l'avant avec les genoux complètement étendus de sorte que les paumes de main peuvent reposer à plat sur le sol. Ceci permet de calculer le score de Beighton (**figure 1**). Il est aussi possible d'utiliser un questionnaire simplifié qui permet d'orienter vers cette hypothèse diagnostique (**tableau 1**). Toute une série de critères mineurs permettent d'affiner le diagnostic (34). Il existe cependant un groupe de patients qui ne rentre pas dans ces critères stricts, ils sont maintenant classés dans le cadre des désordres du spectre de l'hyper-mobilité (DSH). Les symptômes digestifs fonctionnels sont extrêmement fréquents chez les patients SEDc/SEDh/DSH. Dans une cohorte anglaise de 603 patients SED/DSH, 98 % des patients remplissaient les critères diagnostics de syndromes fonctionnels selon les critères de Rome IV (35). Dans cette cohorte, 75 % des patients avaient des douleurs abdominales chroniques au moins 1 jour par semaine durant les 3 mois précédents contre 14 % dans le groupe contrôle. Au sein d'une cohorte française, essentiellement des patients avec SEDh, nous avons montré que 48 % remplissaient les critères diagnostics du SII, 36 % celui de constipation fonctionnelle et 76 % celui de reflux avec un très fort retentissement sur la qualité de vie (36). Enfin, en 2022 nous avons confirmé ces résultats dans une cohorte de patients SEDc, SEDh et DSH avec des symptômes plus sévères dans le groupe DSH (Placide PA *et al.*, JFHOD 2022). Il n'y aucune explication rationnelle permettant d'expliquer la très grande fréquence des douleurs abdominales chroniques dans cette population. Elles sont souvent associées à des douleurs musculaires et articulaires diffuses avec des troubles de la proprioception, parfois une dysautonomie. Une étude récente a montré qu'il existait une hypo-sensibilité rectale à la distension chez des patients SEDh/HSD constipés par rapport à un groupe contrôle, sans augmentation de troubles de la statique pelvienne ni allongement du temps de transit colique (37). Cette anomalie permet d'expliquer la constipation, ne permet pas de comprendre l'origine des douleurs abdominales. La prise en charge diagnostique de ces patients est souvent complexe. Une endoscopie, si elle est nécessaire, peut être réalisée sans risque majeur de complications chez des patients SEDc/SEDh/DSH (38). De manière ponctuelle, ces douleurs d'allure fonctionnelle peuvent être associées à des troubles de la motricité œsophagienne ou une gastroparésie. La prise en charge thérapeutique est compliquée chez ces patients très symptomatiques, aucune étude randomisée n'a été rapportée. La prise en charge de la douleur abdominale doit s'intégrer dans une prise en charge multidisciplinaire au mieux coordonnée par un centre expert dans le cadre du réseau des SED non vasculaires assurant le diagnostic et la coordination des soins pour les patients atteints de SED/DSH (filière OSCAR, maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage : https://filiere-oscar.fr). Le traitement doit être pragmatique et repose sur les antispasmodiques, les antalgiques de niveau 1 ou 2, les régulateurs du transit, les IPP. Quelques données suggèrent un effet bénéfique du régime sans gluten (39).

SED vasculaire

Les manifestations digestives du SED vasculaire sont davantage centrées sur des problèmes de perforations spontanées ou d'hémorragie digestive que des douleurs abdominales chroniques (40). Compte tenu du risque très élevé de perforation, l'indication d'une endoscopie doit être très réfléchie et sa réalisation effectuée avec les plus grandes précautions.

Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF)

La FMF est une maladie monogénique, c'est la maladie auto-inflammatoire la plus fréquente. Elle a été décrite dans la population du pourtour méditerranéen où la prévalence est très élevée, environ 20 pour 100 (41). Elle est caractérisée par des poussées inflammatoires touchant les séreuses associées à de la fièvre et un syndrome inflammatoire biologique marqué avec une élévation importante de la CRP. La douleur abdominale est intense avec à l'examen un abdomen pseudo-chirurgical au moment des poussées. Souvent, le patient a eu une ou plusieurs cœlioscopies exploratrices non contributives avant que le diagnostic ne soit posé. Typiquement les symptômes durent quelques jours, les signes cliniques disparaissent et le syndrome inflamma-

Figure 1 : Manœuvre pour calculer le score de Begihton

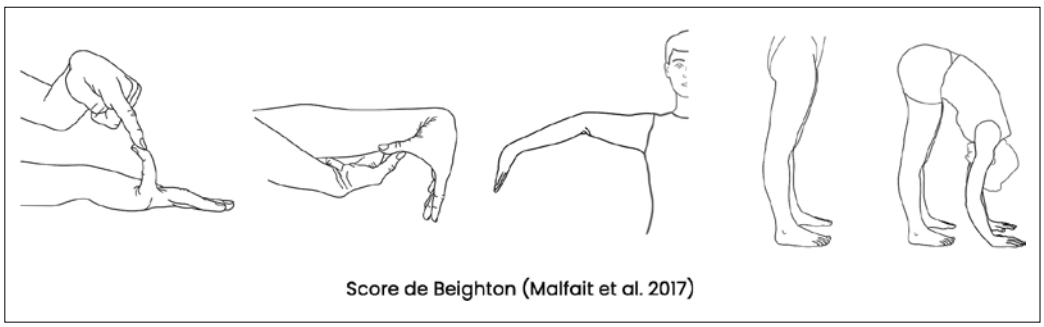


Tableau 1 : Questionnaire en 5 points permettant d'évoquer un diagnostic de SED

1.	Pouvez-vous aujourd'hui (ou avez-vous déjà pu) poser vos mains à plat sur le sol sans plier les genoux ?
2.	Pouvez-vous maintenant (ou avez-vous déjà pu) plier votre pouce pour toucher votre avant-bras ?
3.	Enfant, amusiez-vous vos amis en contorsionnant votre corps dans des positions étranges, ou pouviez-vous faire le grand écart ?
4.	Enfant ou adolescent, votre épaule ou votre genou se sont-ils luxés plus d'une fois ?
5.	Vous considérez-vous avec des articulations hyperlaxes ?

toire se corrige. En dehors des crises, le bilan est strictement normal. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une mutation sur le gène MEFV. Cependant plus de 300 variants ont été identifiés dans la littérature et les panels de tests génétiques utilisés ne recherchent que les 6 à 8 mutations les plus fréquentes. Le traitement repose sur la colchicine à la dose de 1 à 2 mg qui permet de réduire la fréquence et l'intensité des crises et met à l'abri de la survenue d'une amylose, principale complication à long terme. En cas de doute diagnostique fort, si les tests génétiques sont négatifs, il est préconisé de faire un traitement d'épreuve par colchicine pendant quelques mois.

D'autres maladies auto-inflammatoires, beaucoup plus rares, comme le TRAPS syndrome ou le déficit en mévalonate kinase associent douleurs abdominales et fièvre mais les épisodes d'hyperthermies sont en général plus longs (2-4 semaines).

Low Phospholipid Associated Cholelithiasis (LPAC) syndrome

Le LPAC syndrome est associé à une mutation du gène ABCB4 qui code la protéine multidrug resistance 3 (MDR3). Une anomalie sur le fonctionnement de la MDR3 réduit la concentration biliaire de phosphatidylcholine, diminue la solubilisation du cholestérol et aboutit à la formation de lithiase. Le LPAC syndrome est retrouvé chez environ 1 % des patients ayant une lithiase (42). Typiquement, il s'agit de patients ayant des douleurs biliaires récurrentes après une cholécystectomie. Le diagnostic est fait à l'échographie avec l'aspect typique en queue de comète. Le diagnostic repose sur la présence d'au moins 2 des 3 critères suivant : 1- apparition avant l'âge de 40 ans ; 2- récidive des symptômes après une cholécystectomie ; 3- aspect en queue de comète intrahépatique à l'échographie. Le traitement repose sur l'acide ursodésoxycholique qui, en règle générale, entraîne une amélioration rapide des symptômes.

Douleurs abdominales et dysautonomie, douleurs d'origine centrale

Syndrome de tachycardie orthostatique posturale (STOP) ou postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS)

Le STOP est défini par la présence d'une tachycardie à l'orthostatisme (augmentation du rythme cardiaque > 30 min après 10 min d'orthostatisme, sans hypotension) depuis au moins 6 mois (43). Le STOP est souvent responsable de symptômes généraux tel éblouissement, vision floue, céphalées. Les symptômes digestifs sont très fréquents associant douleurs abdominales chroniques non spécifiques (70-80 %), nausées, vomissements, ballonnements, constipation (44). La physiopathologie des symptômes digestifs au cours du STOP est inconnue, le rôle d'une dysautonomie est fortement suspecté. Ce syndrome ayant été identifié assez récemment, il n'y a aucune étude randomisée en règle générale et pour la prise en charge des symptômes digestifs en particulier (45).

Associations SAMA, SED, STOP

Compte tenu du chevauchement de symptômes, de leur manque de spécificité et des difficultés à aboutir à un diagnostic positif (à l'exception du STOP), une association entre SAMA, SEDh et STOP a parfois été évoquée mais les résultats des études sont discutables (46). Récemment, une étude de cohorte anglaise menée chez 616 patients SED/HSD a montré que 37 % des patients avaient un diagnostic de STOP. Ce sous-groupe de patients avait plus souvent des symptômes digestifs d'allure fonctionnelle souvent sévères avec un fort impact sur la qualité de vie (47).

Narcotic Bowel Syndrome

Le narcotic bowel syndrome est caractérisé par la survenue et l'aggravation de douleurs abdominales chez des patients prenant des opioïdes de manière chronique avec comme conséquence une augmentation des doses de morphiniques qui provoque une augmentation des symptômes digestifs (48). La douleur abdominale est souvent sévère à très sévère et doit survenir de manière quotidienne depuis au moins 3 mois. Il y a souvent d'autres symptômes digestifs associés conséquences de la prise chronique de morphinique tels que nausées, vomissements, constipation, ballonnements. On estime qu'environ 5 % des patients sous morphiniques au long cours développent un narcotic bowel syndrome. Le mécanisme physiopathologique principal est l'induction d'un phénomène d'hyperalgésie centrale par la morphine. La prise en charge thérapeutique comprend une part importante d'éducation thérapeutique en expliquant aux patients le rôle néfaste des morphiniques, une rotation des molécules avec une décroissance progressive pour essayer d'arriver à un sevrage associé à des antidépresseurs et/ ou des anxiolytiques. Les molécules antagonistes des récepteurs périphériques de la morphine (PAMORA), tel que le naloxégol, ne semblent pas utiles pour gérer la composante douloureuse.

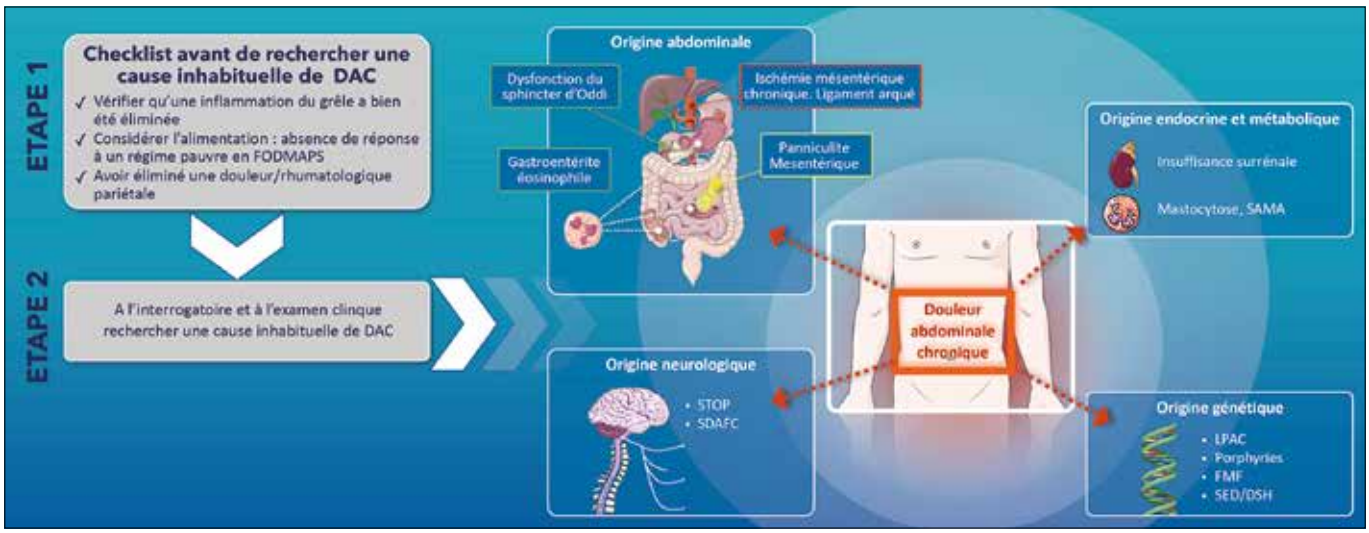
Syndrome de douleurs abdominales fonctionnelles centrales (SDAFC)

Ces dernières années, le SDAFC a été identifié comme un syndrome fonctionnel spécifique. Il répond à des critères diagnostics précis selon la classification de Rome IV (**tableau 2**) (49). La douleur doit être chronique, non feinte,

Tableau 2 : Critères diagnostiques du syndrome de douleurs abdominales fonctionnelles (SDAF) selon Rome IV 49

Douleur abdominale continue ou presque
Sans relations avec événements physiologiques : - alimentation, défécation, cycle menstruel
Retentissement sur les fonctions quotidiennes : - scolarité, travail, vie personnelle
Douleur non feinte
Absence de critères des autres syndromes fonctionnels, absence d'anomalie structurelle
Présence durant les 3 derniers mois, apparition 6 mois avant le diagnostic

Figure 2 : Douleurs abdominales chroniques (DAC) : causes inabituelles



SDAFC syndrome de douleurs abdominales fonctionnelles centrales ; SED, syndrome d'Ehlers-Danlos ; FMF, fièvre Méditerranéenne familiale ; FODMAPs, fermentable oligo-, di-, and monosaccharides and polyols; LPAC, low phospholipid-associated cholelithiasis ; STOP syndrome de tachycardie orthostatique posturale.

Images from Smart Servier Medical Art under Creative Commons 3.0. Available at smart.servier.com. D'après Coffin B, Duboc H, ref 1.

non reliée aux événements physiologiques habituels comme le repas ou la défécation et les critères diagnostiques du SII ne doivent pas être présents. Finalement, un grand nombre de patients avec des douleurs abdominales chroniques rentrent dans ce cadre diagnostique. Les symptômes sont souvent sévères, toujours sources d'un nomadisme médical et de répétition d'examens. Le traitement repose essentiellement sur les médicaments avec action centrale comme les antidépresseurs tricycliques ou la duloxétine en première intention à dose progressive (4). Les associations de 2 ou plusieurs molécules à action centrale semblent plus efficaces que les monothérapies, comme toujours il s'agit d'avis d'experts en l'absence d'études randomisées. Il est important d'expliquer aux patients que ces molécules sont utilisées pour leur action antalgique et non pour leur action sur les troubles de l'humeur, même s'il existe souvent un terrain anxieux ou dépressif associé. De même, il est aussi important d'expliquer aux patients les différents effets secondaires ce qui sera source d'une meilleure observance et, on peut l'espérer, d'efficacité.

Conclusion

Il n'est pas possible de définir un algorithme de prise en charge spécifique chez les patients consultant pour des douleurs abdominales chroniques (**figure 2**). L'analyse sémiologique des symptômes est un point essentiel car il n'est pas raisonnable d'envisager systématiquement toutes les causes de douleurs abdominales inhabituelles. Schématiquement, chez des patients ayant des douleurs abdominales chroniques ne rentrant pas dans le cadre diagnostic du SII ou de la dyspepsie, on peut dire :

- Un dosage du cortisol à 8 heures doit être systématique en cas de douleur abdominale chronique, y compris chez des patients sous dérivés morphiniques.
- Une douleur associée à une notion d'allergie, le rôle déclenchant de certains aliments peut orienter vers une gastroentérite à éosinophiles, une mastocytose ou un syndrome d'activation mastocytaire.
- Un terrain athéromateux doit faire évoquer une ischémie mésentérique chronique.
- Des douleurs d'allure biliaire ou pancréatique récurrentes, en l'absence des causes habituelles, doivent faire évoquer un LPAC syndrome ou une dysfonction du sphincter d'Oddi.
- Des douleurs abdominales récurrentes associées à une hyperthermie et un syndrome inflammatoire doivent faire rechercher une fièvre méditerranéenne familiale, après avoir éliminé toutes les causes infectieuses.
- Des antécédents d'entorses/ luxation à répétition sur plusieurs articulations, une hyperlaxité doivent faire évoquer un syndrome d'Ehlers-Danlos ou désordre du spectre de l'hypermobilité.
- Une douleur associée à des syndromes de dysautonomie avec notamment une tachycardie posturale doit faire rechercher un syndrome de tachycardie orthostatique posturale.
- Des crises douloureuses intenses associées à des manifestations neuro-psychiatriques peuvent faire évoquer une porphyrie aiguë intermittente.
- La présence d'une ascite, d'œdèmes, notamment laryngé, rapidement résolutif lors de crises douloureuses peut faire évoquer un œdème angioneurotique.
- Si ce n'a pas été fait, des douleurs abdominales chroniques chez une femme en période d'activité génitale doivent faire rechercher une endométriose.
- Des douleurs abdominales souvent intenses chez des patients sous dérivés morphiniques doivent faire évoquer un narcotic bowel syndrome.
- Chez un patient ayant eu une ou plusieurs chirurgies abdominales, en l'absence d'occlusion, il ne faut pas effectuer de chirurgie d'adhésiolyse.

- Il est difficile d'imputer les douleurs abdominales à l'existence d'une panniculite mésentérique.
- Finalement un diagnostic de douleurs abdominales fonctionnelles est souvent retenu.

Il ne faut pas hésiter à émettre de nouvelles hypothèses diagnostiques à mesure que le temps passe et que le tableau sémiologique évolue. Et, même si ce n'est pas l'objet de cette mise au point, il ne faut jamais oublier les douleurs abdominales d'origine pariétale ou rhumatologiques.

Références

1. Coffin B, Duboc H. Review article: diagnostic and therapeutic approach to persistent abdominal pain beyond irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2022;56:419-435.
2. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, *et al*. Gastroduodenal Disorders. Gastroenterology 2016;150:1380-1392.
3. Mearin F, Lacy BE, Chang L, *et al.* Bowel Disorders. Gastroenterology 2016:S0016-5085(16)00222-5.
4. Kilgallon E, Vasant DH, Green D, *et al*. Chronic continuous abdominal pain: evaluation of diagnostic features, iatrogenesis and drug treatments in a cohort of 103 patients. Aliment Pharmacol Ther 2019;49:1282-1292.
5. Longstreth GF, Yao JF. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis. Gastroenterology 2004;126:1665-1673.
6. Sunkara T, Rawla P, Yarlagadda KS, *et al*. Eosinophilic gastroenteritis: diagnosis and clinical perspectives. Clin Exp Gastroenterol 2019;12:239-253.
7. Hussein MRA, Abdelwahed SR. Mesenteric panniculitis: an update. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2015;9:67-78.
8. Meyyur Aravamudan V, Khan SR, Natarajan SK, *et al*. The Complex Relationship between Mesenteric Panniculitis and Malignancy - A Holistic Approach is Still Needed to Understand the Diagnostic Uncertainties. Cureus 2019;11:e5569.
9. Smith ZL, Sifuentes H, Deepak P, *et al*. Relationship between mesenteric abnormalities on computed tomography and malignancy: clinical findings and outcomes of 359 patients. J Clin Gastroenterol 2013;47:409-414.
10. Hussain I, Ishrat S, Aravamudan VM, *et al.* Mesenteric panniculitis does not confer an increased risk for cancers: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2022;101:e29143.
11. Terlouw LG, Moelker A, Abrahamsen J, *et al.* European guidelines on chronic mesenteric ischaemia - joint United European Gastroenterology, European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, Netherlands Association of Hepatogastroenterologists, Hellenic Society of Gastroenterology, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, and Dutch Mesenteric Ischemia Study group clinical guidelines on the diagnosis and treatment of patients with chronic mesenteric ischaemia. United European Gastroenterol J 2020;8:371-395.
12. Swank DJ, Swank-Bordewijk SCG, Hop WCJ, *et al.* Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: a blinded randomised controlled multi-centre trial. Lancet 2003;361:1247-1251.
13. Molegraaf MJ, Torensma B, Lange CP, *et al.* Twelve-year outcomes of laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: A randomized clinical trial. Surgery 2017;161:415-421.
14. Cotton PB, Elta GH, Carter CR, *et al*. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. Gastroenterology 2016:S0016-5085(16)00224-9.
15. Cotton PB, Durkalski V, Romagnuolo J, *et al.* Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial. JAMA 2014;311:2101-2109.
16. Maddern J, Grundy L, Castro J, *et al*. Pain in Endometriosis. Front Cell Neurosci 2020;14:590823.
17. Ek M, Roth B, Ekström P, *et al.* Gastrointestinal symptoms among endometriosis patients--A case-cohort study. BMC Womens Health 2015;15:59.
18. Chiaffarino F, Cipriani S, Ricci E, *et al.* Endometriosis and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet 2021;303:17-25.
19. Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, *et al.* Adrenal insufficiency. Lancet 2021;397:613-629.
20. Quénéhervé L, Drui D, Blin J, *et al*. Digestive symptoms in daily life of chronic adrenal insufficiency patients are similar to irritable bowel syndrome symptoms. Sci Rep 2021;11:8077.
21. Desramé J, Sabaté JM, Agher R, *et al.* Assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function after corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2002;97:1785-1791.
22. Vries F de, Bruin M, Lobatto DJ, *et al.* Opioids and Their Endocrine Effects: A Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2020;105:1020-1029.
23. Sokol H, Georgin-Lavialle S, Canioni D, *et al*. Gastrointestinal manifestations in mastocytosis: a study of 83 patients. J Allergy Clin Immunol 2013;132:866-873.e1-3.
24. Sokol H, Georgin-Lavialle S, Grandpeix-Guyodo C, *et al*. Gastrointestinal involvement and manifestations in systemic mastocytosis. Inflamm Bowel Dis 2010;16:1247-1253.
25. Valent P, Hartmann K, Bonadonna P, *et al.* Mast Cell Activation Syndromes: Collegium Internationale Allergologicum Update 2022. Int Arch Allergy Immunol 2022;183:693-705.
26. Valent P, Akin C, Hartmann K, *et al.* Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. Hemasphere 2021;5:e646.
27. Weinstock LB, Pace LA, Rezaie A, *et al*. Mast Cell Activation Syndrome: A Primer for the Gastroenterologist. Dig Dis Sci 2021;66:965-982.
28. Weinstock LB, Brook JB, Walters AS, *et al.* Mast cell activation symptoms are prevalent in Long-COVID. Int J Infect Dis 2021;112:217-226.
29. Nzeako UC. Diagnosis and management of angioedema with abdominal involvement: a gastroenterology perspective. World J Gastroenterol 2010;16:4913-4921.
30. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, *et al*. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. Am J Gastroenterol 2006;101:619-627.
31. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. N Engl J Med 2017;377:862-872.
32. Gouya L, Ventura P, Balwani M, *et al.* EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. Hepatology 2020;71:1546-1558.
33. Balwani M, Sardh E, Ventura P, *et al.* Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. N Engl J Med 2020;382:2289-2301.
34. Malfait F, Francomano C, Byers P, *et al.* The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2017;175:8-26.
35. Lam CY, Palsson OS, Whitehead WE, *et al*. Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders and Health Impairment in Subjects With Hypermobility Spectrum Disorders or Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2021;19:277-287.e3.
36. Zeitoun J-D, Lefèvre JH, Parades V de, *et al*. Functional digestive symptoms and quality of life in patients with Ehlers-Danlos syndromes: results of a national cohort study on 134 patients. PLoS One 2013;8:e80321.
37. Choudhary A, Vollebregt PF, Aziz Q, *et al.* Rectal hyposensitivity: a common pathophysiological finding in patients with constipation and associated hypermobile Ehlers-Danlos syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2022;56:802-813.

38. Kilaru SM, Mukamal KJ, Nee JW, *et al.* Safety of Endoscopy in Heritable Connective Tissue Disorders. Am J Gastroenterol 2019;114:1343-1345.

39. Fikree A, Chelimsky G, Collins H, *et al.* Gastrointestinal involvement in the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2017;175:181-187.

40. Frank M, Adham S, Zinzindohoué F, *et al.* Natural history of gastrointestinal manifestations in vascular Ehlers-Danlos syndrome: A 17-year retrospective review. J Gastroenterol Hepatol 2019;34:857-863.

41. Sönmez HE, Batu ED, Özen S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. J Inflamm Res 2016;9:13-20.

42. Goubault P, Brunel T, Rode A, *et al.* Low-Phospholipid Associated Cholelithiasis (LPAC) syndrome: A synthetic review. J Visc Surg 2019;156:319-328.

43. Raj SR. Postural tachycardia syndrome (POTS). Circulation 2013;127:2336-2342.

44. DiBaise JK, Harris LA, Goodman B. Postural Tachycardia Syndrome (POTS) and the GI Tract: A Primer for the Gastroenterologist. Am J Gastroenterol 2018;113:1458-1467.

45. Tu Y, Abell TL, Raj SR, *et al.* Mechanisms and management of gastrointestinal symptoms in postural orthostatic tachycardia syndrome. Neurogastroenterol Motil 2020;32:e14031.

46. Kohn A, Chang C. The Relationship Between Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome (hEDS), Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS), and Mast Cell Activation Syndrome (MCAS). Clin Rev Allergy Immunol 2020;58:273-297.

47. Tai FWD, Palsson OS, Lam CY, *et al.* Functional gastrointestinal disorders are increased in joint hypermobility-related disorders with concomitant postural orthostatic tachycardia syndrome. Neurogastroenterol Motil 2020;32:e13975.

48. Farmer AD, Gallagher J, Bruckner-Holt C, *et al.* Narcotic bowel syndrome. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:361-368.

49. Keefer L, Drossman DA, Guthrie E, *et al.* Centrally Mediated Disorders of Gastrointestinal Pain. Gastroenterology 2016:S0016-5085(16)00225-0.

ABRÉVIATIONS

ALA : acide delta amino lévulinique

DSH : désordres du spectre de l'hypermobilité

DSO : dysfonction du sphincter d'Oddi

FMF : fièvre méditerranéenne familiale

FODMAPS : fermentable oligo-, di-, and monosaccharides and polyols GEE : gastroentérite à éosinopiles

IMC : ischémie mésentérique chronique

LPAC : low phospholipid associated cholelithiasis

PAI : porphyrie aiguë intermittente

PBG : porphobolinogène

PNE : polynucléaires éosinophile

SAMA : syndrome d'activation mastocytaire

SDAF : syndrome de douleur abdominale fonctionnelle

SDAFC : Syndrome de Douleurs Abdominales Fonctionnelles Centrales

SED : syndrome d'Ehlers Danlos

SEDc : Syndrome d'Ehlers-Danlos classique

SEDh : Syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile

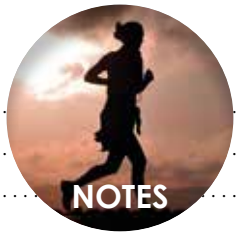
SII : syndrome de l'intestin irritable

STOP : syndrome de tachycardie orthostatique posturale

5

Les cinq points forts

- Chez un patient ayant des douleurs abdominales chroniques, il est inutile de rechercher systématiquement toutes les causes possibles, il faut se baser sur l'analyse sémiologique.
- Chez un patient douloureux avec des antécédents de chirurgie digestive ou pelvienne, il ne faut pas réaliser d'adhésiolyse en l'absence de syndrome occlusif.
- Des signes d'hyper-laxité doivent faire évoquer un syndrome d'Ehlers-Danlos ou un désordre du spectre de l'hyper-mobilité.
- Un narcotic bowel syndrome doit être évoqué chez des patients sous morphiniques ayant des douleurs abdominales sévères.
- Un syndrome de douleur abdominale fonctionnelle centrale est la cause la plus fréquente des douleurs abdominales inhabituelles.


NOTES

ATELIERS

Gestion des anticoagulants en cas de cancer digestif

Isabelle MAHE

Hôpital Louis-Mourier Service de Médecine Interne 178, rue des Renouillers - 92700 COLOMBES, France
isabelle.mahe@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la fréquence des pathologies thromboemboliques en cancérologie digestive
- Connaître les indications des anticoagulants à dose prophylactique
- Connaître les indications des anticoagulants à dose curative
- Connaître les modalités de surveillance et leurs interactions médicamenteuses

LIENS D'INTÉRÊT

Grants : BMS-Pfizer, LEO Pharma Boards, Meetings : Bayer, BMS, Pfizer, LEO Pharma, Sanofi

MOTS-CLÉS

Cancer, maladie veineuse thromboembolique, traitement anticoagulant

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Connaître la fréquence des pathologies thrombo-emboliques en cancérologie digestive

L'incidence de la thrombose associée au cancer (CAT) augmente régulièrement ces dernières années (1,2). Ainsi, les registres Danois ont permis de mettre en évidence que l'incidence cumulée d'évènement thrombo-embolique veineux (ETEV) à 12 mois chez des patients avec cancer est passée de 1,0 % (IC95, 0,9 % to 1,2 %) pour les patients avec un cancer diagnostiqué en 1997, à 1,9 % (IC95, 1,7 % à 2,0 %) pour ceux diagnostiqués en 2004, et 3,4 % (IC95, 2,9 % à 4,0 %) pour ceux diagnostiqués en 2017 ($P < 0,0001$). Dans le même temps, dans la cohorte de comparaison, cette même incidence est passée de 0,24 % (IC95, 0,21 % à 0,29 %) en 1997, à 0,34 % (IC95, 0,30 % à 0,39 %) en 2004, et 0,56 % (IC95, 0,42 % à 0,74 %) en 2017 ($P <0,0001$). Plus récemment, entre 2011 et 2017, l'incidence cumulée d'ETEV à 6 mois était de 2,2 % (IC95, 2,2 % to 2,3 %) dans la cohorte cancer et 0,23 % (IC95, 0,21 % to 0,24 %) dans la cohorte de comparaison appariée (HR, 11,5 ; IC95, 10,8-12,4). Cette augmentation est à mettre dans le contexte d'une augmentation de l'incidence du cancer, de l'allongement de la durée de vie des patients avec cancer, de nouveaux traitements du cancer et des progrès de l'imagerie permettant d'identifier davantage d'ETEV, y compris de manière fortuite (notamment sur les scanners d'évaluation). Il faut noter que cette augmentation est observée quel que soit le site tumoral initial (**figure 1**) (1).

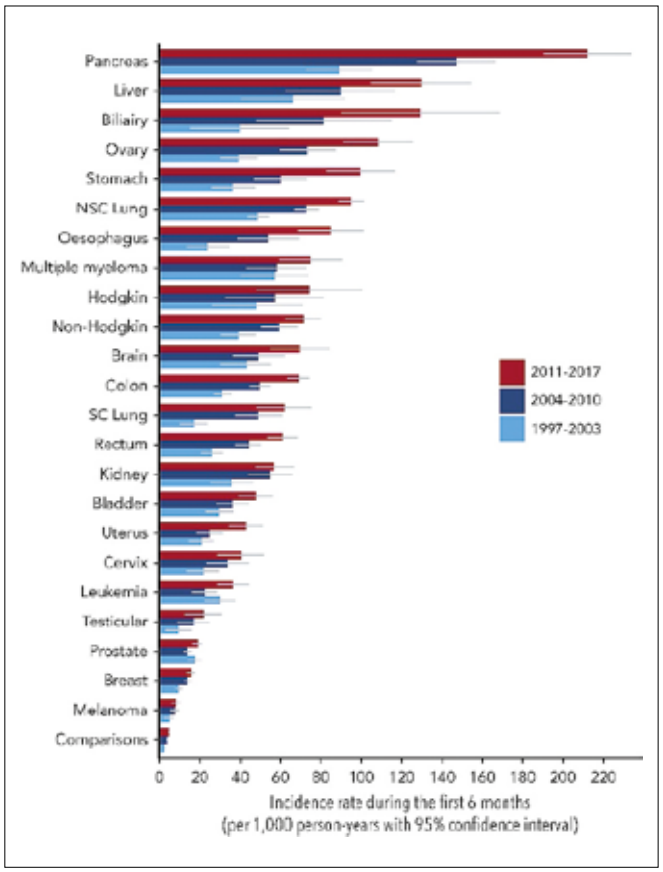
Dans cette cohorte, les facteurs de risque suivants étaient associés au risque de survenue d'un événement thromboembolique dans les 6 premiers mois suivant le diagnostic de cancer (après ajustement) : antécédent d'ETEV, stade avancé du cancer, les traitements du cancer, le site du cancer (**tableau 1**).

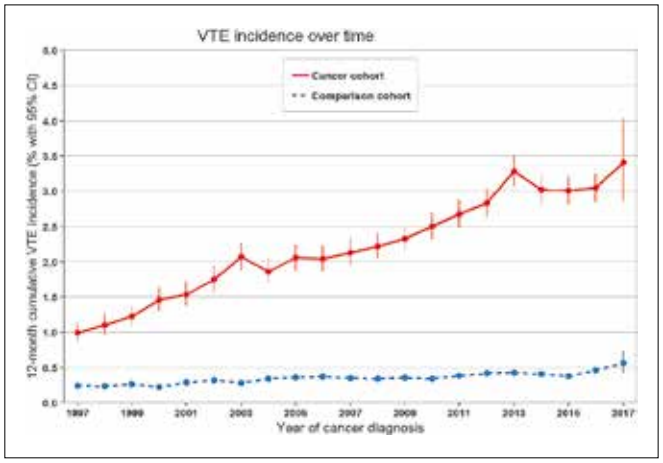
Connaître les indications des anticoagulants à dose prophylactique

Les dernières recommandations ITAC (3) ont abordé la question de la thromboprophylaxie chez les patients atteints de cancer.

1- Une thromboprophylaxie par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou fondaparinux ou héparine non fractionnée est recommandée chez les patients avec cancer et réduction de mobilité admis à l'hôpital (grade 1B). Les anticoagulants oraux directs (AODs) ne sont pas recommandés dans cette situation (guidance).

Figure 1 : Incidence du taux d'événements thromboemboliques veineux durant les 6 premiers mois après le diagnostic d'un cancer selon le type de cancer et 3 périodes de temps.

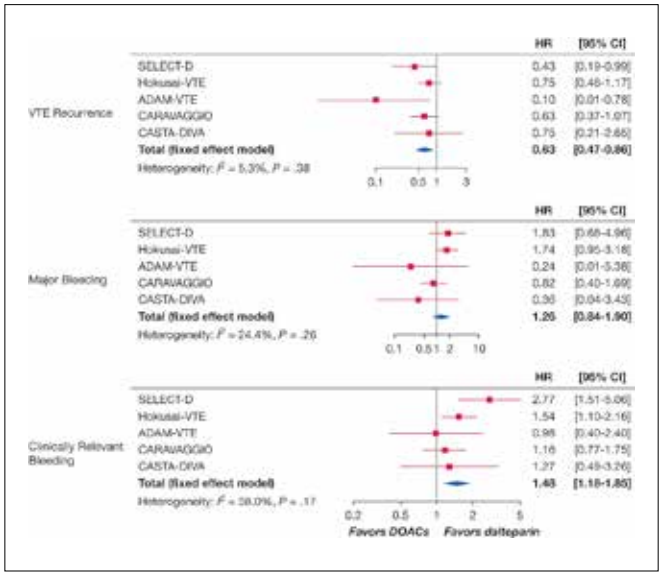




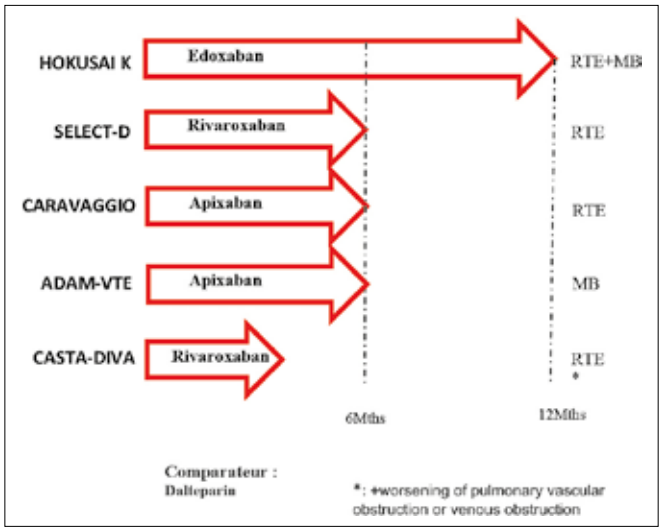
2- Une thromboprophylaxie primaire par HBPM (grade 1A) ou par AODs (rivaroxaban ou apixaban; grade 1B) est indiquée chez les patients ambulatoires avec cancer localement avancé ou métastatique du pancréas traité par un traitement systémique anticancéreux et qui ont un risque de saignement faible.

3- Une thromboprophylaxie primaire par AOD (rivaroxaban or apixaban) est recommandée chez les patients ambulatoires recevant un traitement anticancéreux, à risque thromboembolique veineux intermédiaire ou élevé, identifié par un modèle d'évaluation de risque validé (ie, score de Khorana ≥2, **tableau 2**), sans saignement actif ou n'étant pas à haut risque de saignement (grade 1B).

Figure 2 : Données d'efficacité et tolérance des essais d'évaluation des AODs *vs.* HBPM chez les patients avec thrombose et cancer



Forest plot showing an updated meta-analysis of randomized trials that compared direct oral anticoagulants and low-molecular-weight heparin (dalteparin) in patients with cancer-associated thrombosis. Clinically relevant bleeding was defined as major bleeding or clinically relevant nonmajor bleeding.



Connaître les indications des anticoagulants à dose curative

Quelles options thérapeutiques ?

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ont longtemps été le seul traitement de référence pour la prise en charge de la phase initiale des CAT. Cette recommandation repose sur les données des essais cliniques montrant la supériorité du traitement prolongé par HBPM par rapport au traitement par anti-vitamines K (AVK) en terme d'efficacité, avec une réduction relative du risque de récidive thromboembolique de 40 % (RR = 0,60 ; IC95 : 0,45-0,79), sans majoration du risque d'hémorragie majeure (RR = 1,07 ; IC95 : 0,66-1,73) (4). Afin d'évaluer les AOD dans cette indication, des essais prospectifs randomisés en ouvert ont été initiés chez des patients avec un diagnostic de CAT, comparant un traitement par un

Tableau 1 : facteurs de risque associés au risque de survenue d'un événement thromboembolique dans les 6 premiers mois suivant le diagnostic de cancer

	SHR (95% CI)	Adjusted SHR* (95% CI)	Cumulative incidence (95% CI)
Sex			
Female	Ref	Ref	1.61 (1.56-1.66)
Male	1.11 (1.06-1.16)	1.02 (0.98-1.07)	1.78 (1.73-1.83)
Age group, y			
< 50	Ref	Ref	1.22 (1.13-1.31)
50-59	1.37 (1.24-1.50)	1.15 (1.04-1.26)	1.66 (1.57-1.75)
60-69	1.58 (1.45-1.72)	1.24 (1.14-1.35)	1.91 (1.84-1.99)
70-79	1.56 (1.43-1.70)	1.11 (1.02-1.22)	1.89 (1.82-1.96)
≥ 80	1.10 (1.00-1.22)	0.75 (0.68-0.83)	1.34 (1.26-1.42)
Prior VTE			
No	Ref	Ref	1.38 (1.35-1.42)
Yes	8.10 (7.68-8.54)	7.58 (7.18-8.01)	10.46 (10.01-10.93)
Cancer stage at diagnosis †			
Localized	Ref	Ref	0.80 (0.75-0.84)
Regional	2.44 (2.28-2.61)	2.29 (2.14-2.45)	1.93 (1.85-2.01)
Distant	4.01 (3.76-4.28)	3.15 (2.94-3.37)	3.14 (3.03-3.25)
Cancer treatment ‡			
No treatment	Ref	Ref	1.05 (0.98-1.13)
Hormone therapy	0.87 (0.76-0.99)	1.18 (0.99-1.41)	0.92 (0.82-1.03)
Surgery	1.75 (1.62-1.89)	2.20 (2.02-2.39)	1.84 (1.79-1.90)
Radiotherapy	1.96 (1.79-2.14)	2.16 (1.94-2.39)	2.07 (1.96-2.18)
Chemotherapy	3.33 (3.08-3.60)	3.35 (3.06-3.66)	3.50 (3.39-3.61)
Targeted therapy	3.97 (3.60-4.38)	3.85 (3.43-4.32)	4.18 (3.91-4.46)
Protein kinase inhibitors	5.40 (4.58-6.38)	4.07 (3.39-4.90)	5.69 (4.89-6.56)
Antiangiogenic therapy	5.67 (4.96-6.50)	4.43 (3.76-5.22)	5.93 (5.29-6.62)
VEGF inhibitors	5.87 (5.04-6.84)	4.29 (3.54-5.19)	6.13 (5.35-6.98)
Immunotherapy	3.84 (3.00-4.91)	3.56 (2.75-4.59)	4.08 (3.21-5.10)
Checkpoint inhibitors	3.73 (2.16-6.43)	2.78 (1.61-4.80)	4.08 (2.27-6.71)
Other targeted therapy	3.29 (2.93-3.70)	3.48 (3.03-3.98)	3.47 (3.17-3.79)
Cancer type			
Melanoma	Ref	Ref	0.36 (0.30-0.43)
Breast	1.79 (1.46-2.19)	1.53 (1.25-1.88)	0.64 (0.59-0.70)
Rectal	5.78 (4.72-7.07)	4.07 (3.31-5.01)	2.07 (1.90-2.25)
Colon	6.20 (5.11-7.52)	4.06 (3.33-4.96)	2.21 (2.09-2.34)
Esophageal	6.05 (4.78-7.67)	3.45 (2.70-4.40)	2.16 (1.86-2.50)
Stomach	6.96 (5.58-8.68)	4.27 (3.40-5.36)	2.48 (2.19-2.80)
Biliary	8.16 (6.10-10.92)	5.05 (3.75-6.80)	2.90 (2.31-3.60)
Liver	7.98 (6.29-10.12)	4.50 (3.53-5.75)	2.82 (2.42-3.26)
Pancreatic	12.64 (10.37-15.41)	6.38 (5.19-7.84)	4.43 (4.12-4.76)

AOD à la posologie habituellement utilisée dans le traitement des ETEV, à un traitement par HBPM, à savoir la daltéparine. Le plan de ces essais ainsi que les résultats d'efficacité et de tolérance à 6 mois sont présentés dans la **figure 2**. Il s'agit des études HOKUSAI-VTE Cancer (5) et CARAVAGGIO (6), essais ouverts de phase III de non-infériorité comparant respectivement l'édoxaban et l'apixaban à la daltéparine ; des études pilotes SELECT-D, CASTA DIVA, CONKO 011 (comparant rivaroxaban et daltéparine) (7-9) et ADAM (10) (comparant apixaban et daltéparine). Les 3 premières études ont atteint leur objectif de non-infériorité sur le critère principal composite d'efficacité et de tolérance à 12 mois dans HOKUSAI-VTE Cancer (5), sur le critère d'efficacité à 6 mois dans SELECT D (7), et CARAVAGGIO (6). L'étude ADAM avait un objectif principal de supériorité sur la tolérance (10), et l'étude CONKO d'évaluation de la satisfaction patient (9).

Tableau 2 : Score de Khorana

Site du cancer :
- 2 - Estomac, Pancréas
- 1 - Poumon, Lymphome, Cancer Gynécologique, Vessie, Testicule

** Pour toute autre localisation, ne cocher aucune case*

Autres items :
- 1 - Taux de plaquettes pré-chimiothérapie ≥ 350 000/mm³
- 1 - Hémoglobine < 10 g/dl ou utilisation d'érythropoïetine
- 1 - Taux de leucocytes pré-chimiothérapie > 11 000/mm³
- 1 - BMI (IMC) ≥ 35 kg/m²

Le risque selon le score est classifié ainsi :
- Score = 0 : risque faible
- Score = 1 ou 2 : risque intermédiaire
- Score ≥ 3 : risque élevé

Tableau 3 : recommandations nationales et internationales pour le traitement des thromboses associées au cancer disponibles depuis 2020

ASH 2021 - **GRADE approach (assess evidence and make recommendations),** - **categorized as strong or conditional recommendations** *Lyman G. et al Blood Adv 2021;5(4): 927–974*	Short-term (3-6 months) - **Suggests DOAC (apixaban, edoxaban, or rivaroxaban)** - **over LMWH (conditional recommendation, low certainty in the evidence of effects)** - or VKA (conditional recommendation, very low certainty in the evidence of effects) - Suggests **LMWH** over VKAs (conditional recommendation, moderate certainty in the evidence of effects)
NCCN 2021 - **Grades developed by the NCCN guidelines steering committee** - **Category A, 2A, 2B, 3 (level of evidence, consensus for intervention)** *National Comprehensive Cancer Network. 2021 https://www.nccn.org/ professionals/ physician_gls/pdf/vte.pdf*	- **DOACs preferred for patients without gastric or gastroesophageal lesions : apixaban, edoxaban (*category 1*), rivaroxaban** - **LMWH** preferred for patients with gastric or gastroesophageal lesions : **dalteparin** (*category 1*), **enoxaparin** Patients with gastric and GE tumors are at increased risk for hemorrhage with DOACS Apixaban may be safer than edoxaban or rivaroxaban for patients with gastric or GE lesions (*category 2B*)
ACCP 2021 - **GRADE approach (certainty of evidence),** - **categorized as high, moderate, low or very low** *Stevens SM Chest 2021: S0012-3692(21)01506-3*	- **Suggests an oral Xa inhibitor (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) over LMWH (*strong recommendation, moderate-certainty evidence*)** - Remark : edoxaban and rivaroxaban appear to be associated with a higher risk of GI major bleeding than LMWH in patients with a luminal GI malignancy while apixaban does not Apixaban or LMWH may be the preferred option in patients with luminal GI malignancies
Recommandations FR 2021 - **Méthodologie HAS** - **Recommandations selon la méthode GRADE** **(Gr 1 recommandation, Gr 2 suggestion)** *Mahé I et al. Rev Mal Respir 2021;38:427-437*	- **Il est recommandé une héparine de bas poids moléculaire sans relais par AVK (*Grade 1+*)** - **Il est recommandé un traitement par apixaban* (*Grade 1 +*)** - En alternative, sauf cancer digestif ou uro-génital, il est suggéré d'utiliser un traitement par **edoxaban**** (*Grade 2+*) - En alternative, sauf cancer digestif ou uro-génital, il est suggéré d'utiliser un traitement par **rivaroxaban** (*Grade 2+*) * Les tumeurs cérébrales, primitives ou métastatiques, étaient un critère de non-inclusion dans l'étude CARAVAGGIO ** L'edoxaban n'est pas disponible en France
ITAC 2022 - **GRADE approach (certainty of evidence),** - **categorized as Strong (grade 1), Weak (grade 2), Best clinical practice (guidance)** *Farge D, et al. Lancet Oncol 2022;23:e334-e347.*	1 **LMWHs are preferred over vitamin K antagonists** for the treatment of VTE in patients with cancer when creatinine clearance is ≥30 mL/min **(grade 1A)**. Values and preferences: daily subcutaneous injection can represent a burden for patients 2 **Direct oral anticoagulants (edoxaban, rivaroxaban, or apixaban) are recommended** for patients with cancer when creatinine clearance is ≥30 mL/min in the absence of strong drug–drug interactions or gastrointestinal absorption impairment **(grade 1A)**. Use caution in patients with gastrointestinal tract malignancies, especially upper gastrointestinal tract malignancies, as the available data show increased risk of gastrointestinal tract bleeding with edoxaban and rivaroxaban 3 **LMWH or direct oral anticoagulants should be used for a minimum of 6 months** to treat established VTE in patients with cancer **(grade 1A)**

En ce qui concerne la tolérance, on observe une augmentation du risque d'hémorragies majeures sous édoxaban et rivaroxaban, significative entre édoxaban et daltéparine, et non significative entre rivaroxaban et daltéparine (le recrutement des patients atteints de cancer de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne a été interrompu en cours d'étude dans SELECT D en raison d'un excès d'hémorragies majeures) (7). Il est à noter d'après une analyse post-hoc, que l'excès de risque d'hémorragie majeure observé sous AOD par rapport à la dalteparine l'a été chez des patients atteints de cancer digestif dans les 2 études (HR 2,55 ; IC95 [1,24 – 5,27] (5,7,11), sous forme de saignement gastrointestinal, alors qu'il n'y avait pas de différence pour les patients avec d'autres sites de cancer (HR = 0.80 ; IC95 : 0,36-1,77). Cependant, seule la moitié des saignements majeurs étaient en lien avec le site du cancer dans l'étude HOKUSAI cancer (6). De manière notable, dans l'étude CARAVAGGIO (7), aucune différence significative de risque de saignement majeur, en particulier digestif, y compris chez les patients avec cancer digestif, n'a été observée. Plus récemment a été publiée l'étude CASTA-DIVA (9), arrêtée prématurément, qui n'a pas pu atteindre son objectif de non infériorité, et communiquée l'étude CONKO 011, avec un objectif d'évaluation de la satisfaction des patients (10).

Méta-analyses

Si on prend en compte les méta-analyses publiées après la publication de l'étude CASTA-DIVA, on constate dans chaque étude une efficacité des AOD au moins comparable à celle des HBPM dans le traitement des CAT, et même une supériorité en prenant en compte l'ensemble des études (HR = 0,63 ; IC95 : 0,47-0,86). En ce qui concerne la tolérance, le risque de saignement majeur par rapport au comparateur est variable selon les études (**figure 2**) ; par contre, le risque de saignement cliniquement relevant (somme des saignements majeurs

et cliniquement relevants non majeurs) est majoré sous AOD par rapport aux HBPM (HR = 1,47 ; IC95 : 1,17-1,84) (8).

Recommandations

Les différentes recommandations s'accordent à traiter les patients atteints de cancer actif et d'une thrombose veineuse profonde proximale et/ ou d'une embolie pulmonaire pendant au moins les six premiers mois suivant le diagnostic d'ETEV (Grade 1+) (12). À partir des données disponibles, les AOD ont été introduits comme une option thérapeutique, tout comme les HBPM, dans les recommandations nationales et internationales portant sur la prise en charge des CAT, avec une formulation différente selon les recommandations, prenant notamment en compte le site du cancer et la méthodologie des essais, pour une durée minimale de 6 mois (3,12-15) (**tableau 3**).

Dans les recommandations françaises, il est recommandé de traiter une thrombose associée au cancer pendant au moins 6 mois (Grade 1+). Concernant les modalités de traitement : il est recommandé de prescrire dès le diagnostic d'ETEV une HBPM sans relais par AVK (Grade 1+) ou de l'apixaban (Grade 1+).

Connaître les modalités de surveillance et leurs interactions médicamenteuses

La fenêtre thérapeutique des AOD est large, expliquant pourquoi le développement de ces produits a été réalisé sans surveillance biologique. Il est recommandé de ne pas surveiller l'activité anticoagulante d'un traitement par AOD.

Les AODs sont principalement substrats de 2 voies différentes : les transporteurs de la P-glycoprotéine (P-gp) et le cytochrome P450 (CYP3A4). Le métabolisme de l'apixaban et le rivaroxaban relève à la fois de la P-gp et CYP3A4. De petites études pharmacocinétiques ont montré que l'utilisation de traitements/molécules dont le métabolisme passe à la fois par la P-gp et le CYP3A4 pourrait influencer la concentration d'AOD *in vitro*. La question de la pertinence clinique dans cette situation sur les risques thromboembolique et hémorragique reste posée, car les patients recevant de puissants inducteurs de la P-gp et du CYP3A4 n'étaient pas inclus dans les essais cliniques d'évaluation des AODs. L'intervalle thérapeutique large des AOD rend acceptable la plupart des associations avec une interaction de niveau faible à modéré. Certaines associations ne sont pas recommandées : apalutamide, enzalutamide, tucatinib idelalisib, dasatinib, mitotane. (référentiel AFSOS : https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2018/12/Prise-en-charge-de-la-maladie-thromboembolique-veineuse-en-canc%C3%A9rologie_2021.pdf)

Il faut noter que certaines molécules anticancéreuses comme l'ibrutinib sont associées, en l'absence d'anticoagulant, à un risque hémorragique accru (interaction pharmacodynamique) ; de la même manière, les anti VEGF sont susceptibles de majorer à la fois le risque thrombotique et hémorragique.

Il faut noter qu'aucun effet de l'AOD n'est attendu sur l'effet antitumoral en cas d'association avec un anticancéreux.

Références

1. Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, *et al*. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. Blood 2021; 137:1959-69.
2. Mahajan A, Brunson A, Adesina O, Keegan THM, Wun T.The incidence of cancer-associated thrombosis is increasing over time. Blood Adv 2022;6:307-20.
3. Farge D, Frere C, Connors JM, *et al*. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. Lancet Oncol 2022;23:e334-e347.
4. Posch F, Königsbrügge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. Thromb Res 2015 ;136 :582-9.
5. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, *et al*. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2018;378:615-24.
6. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, *et al*. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. N Engl J Med 2020;382:1599-607.
7. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, *et al*. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). J Clin Oncol 2018 ;36 :2017-23.
8. Planquette B, Bertoletti L, Charles-Nelson A, *et al*. Rivaroxaban vs Dalteparin in Cancer-Associated Thromboembolism: A Randomized Trial. Chest 2022;161:781-90.
9. Improved Patient-reported Treatment Satisfaction with Rivaroxaban as Compared to Low Molecular Weight Heparins for Cancer Patients with Acute Venous Thromboembolism – Results from the CONKO-011 Trial – ISTH Congress Abstracts [Internet]. [ite 24 juin 2022]. Disponible sur: https://abstracts.isth.org/abstract/improved-patient-reported-treatment-satisfactionwith rivaroxaban-as-compared-to-low-molecular-weight-heparins-for-cancer-patients-with-acute-venous-thromboembolism- results-from-the-conko-011-trial/
10. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, *et al*. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. J Thromb Haemost 2020;18:411-21.
11. Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and metaanalysis. Thromb Res 2019;173:158-63
12. Mahé I, Meyer G, Girard P, *et al*. Traitement de la maladie veineuse thromboembolique au cours du cancer. Mise à jour mars 2021. Revue des Maladies Respiratoires 2021;38:427-37.
13. Lyman GH, Carrier M, Ay C, *et al*. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. Blood Adv 2021;5:927-74.
14. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, *et al*. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2021;19:1181-201.
15. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, *et al*. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2021;160:e545-608.

ABRÉVIATIONS

CAT : Thrombose Associée au Cancer

ETEV : Evénement Thrombo-Embolique Veineux

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

AODs : Anticoagulants Oraux Directs

AVK : Anti-Vitamines K

5

Les cinq points forts

- L'incidence de la thrombose associée au cancer est en augmentation constante.
- Les cancers digestifs les plus fréquemment associés au risque thrombo-embolique veineux sont les cancers du pancréas, du foie, des voies biliaires et de l'estomac.
- Une thromboprophylaxie (HBPM ou AOD) est indiquée chez les patients en cours de chimiothérapie pour un cancer localement avancé ou métastatique du pancréas.
- Il est recommandé de traiter une thrombose associée au cancer pendant au moins 6 mois.
- Le choix de l'anticoagulant doit tenir compte de ses interactions potentielles avec le traitement anti-tumoral.

La proctologie instrumentale au cabinet : Que mettre dans sa boite à outils ?

Nadia FATHALLAH

Service de Proctologie Médico-Chirurgicale, Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph, 185 rue Raymond Losserand, 75014 Paris (France)

drnadia.fathallah@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir remplir sa boîte à outils et connaître les pré-requis nécessaires
- Savoir inciser une thrombose hémorroïdaire externe, un abcès de la marge anale ou du sinus pilonidal
- Connaître les modalités pratiques du traitement instrumental de la maladie hémorroïdaire interne
- Savoir traiter des condylomes extra-canalaires
- Savoir réaliser un prélèvement bactériologique ou histologique

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec sa communication

MOTS-CLÉS

Proctologie ; Traitement instrumental hémorroïdaire ; Suppurations ano-périnéales

ABRÉVIATIONS

Les abréviations sont explicitées au long du rédactionnel

Introduction

En consultation de proctologie, plusieurs gestes sont réalisables avec ou sans anesthésie locale, dans un contexte d'urgence ou pas. Ces gestes sont le plus souvent simples, efficaces et les patients en sont volontiers reconnaissants (1). Si vous avez envie de vous y mettre, ce manuscrit vous donnera une idée précise des principaux instruments dont il faut s'équiper, des gestes possibles, ainsi que de leurs indications, contre-indications et précautions d'emploi.

Outils nécessaires pour pratiquer des gestes locaux en consultation de proctologie

Pour pouvoir pratiquer les gestes listés ci-dessous, vous allez devoir vous équiper dans votre cabinet de consultation des instruments suivants (**tableau 1**).

Le traitement instrumental de la pathologie hémorroïdaire

La prise en charge de la pathologie hémorroïdaire interne

Environ 40 % de la population générale adulte aurait une pathologie hémorroïdaire interne symptomatique (2). Les symptômes hémorroïdaires internes sont principalement les

Tableau 1 : Équipement d'un box de consultation de proctologie

- Table d'examen au mieux à hauteur réglable
- Bonne source lumineuse orientable
- Lumière froide
- Anuscopes/rectoscopes rigides
- Photocoagulateur infrarouge + capuchons
- Bistouri électrique avec pointes courtes et longues
- Gants non stériles/compresses stériles/produit désinfectant
- Ligateurs élastiques (plusieurs tailles disponibles : 11 et 13 mm)
- Lidocaïne injectable 10 mg/ml
- Seringues de 10 ml/aiguilles sous cutanées 25G et aiguilles pompeuses 18G/prolongateurs
- Bistouris à lame froide
- Cotons tiges
- Pince à biopsie/punch à biopsie
- Bâtons de nitrate d'argent
- Pansements : hydrofibres/alginates/hydrocellulaires/hydrocolloïdes/non tissés auto-adhésifs
- Kits pour écouvillonnage anal
- Flacons pour biopsie et feuilles de renseignement histologique
- Antalgiques palier 1 et 2
- Crème apaisante et réparatrice

saignements, le prolapsus et parfois une gêne anale, rarement une vraie douleur. Dans un premier temps, des mesures hygiéno-diététiques (régime riche en fibres) associées à des traitements régulateurs du transit sont prescrits (3). La régularisation du transit est en effet la seule mesure préventive au long cours ayant démontré son efficacité sur les symptômes hémorroïdaires (8,4). En dehors du prolapsus de grade IV de Goligher qui relève plutôt d'une prise en charge chirurgicale, les recommandations françaises (3) et européennes (5) réservent les traitements instrumentaux aux autres grades en cas d'échec du traitement médical (6).

Le principe de ces traitements instrumentaux est de provoquer au sommet des plexus hémorroïdaires internes une fibrose cicatricielle permettant une fixation de la muqueuse anale au plan musculaire sous-jacent et une obturation du réseau vasculaire sous-muqueux issu de l'artère rectale supérieure. Les traitements disponibles sont la photocoagulation infrarouge, la ligature élastique et l'injection sclérosante qu'on ne va pas aborder. En effet, plus aucun produit sclérosant ayant l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la pathologie hémorroïdaire n'est désormais commercialisé en France. Ceci étant dit, l'efficacité des injections sclérosantes n'était pas supérieure à celle des autres techniques en plus de quelques complications septiques sévères qui ont été décrites.

La photocoagulation infrarouge

Indication

Son indication optimale est les saignements hémorroïdaires avec peu de prolapsus (grades I-II).

Précautions d'utilisation

- Il n'est pas nécessaire de proposer une préparation rectale ou une antibioprophylaxie.
- Ce traitement est contre-indiqué chez la femme enceinte et les patients ayant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin active au niveau ano-périnéal.
- Il est également contre-indiqué en cas de troubles de l'hémostase ou de la coagulation, inné ou acquis (traitement anticoagulant ou antiagrégant en dehors de l'aspirine qui ne pose pas de problème).
- Il peut être réalisé prudemment chez des patients ayant une immunodépression ou ayant une ano-rectite radique.
- Il est possible de prescrire un antalgique et des laxatifs avant et après le geste.
- Il est conseillé au patient de ne pas voyager durant les 2 semaines qui suivent le geste afin de gérer au mieux les complications hémorragiques si elles surviennent.

Matériel et déroulement

- Ce traitement thermique nécessite un appareil de photocoagulation infrarouge.
- Ce geste ne nécessite pas d'anesthésie.
- Le réglage de la durée de l'impact se fait selon la taille du paquet hémorroïdaire à traiter et les précédents traitements pratiqués (degré de fibrose) ; il varie entre 0,5 à 2 secondes (le plus souvent entre 0,8 à 1,2 secondes).
- Un capuchon à usage unique doit être mise sur l'embout teflonné pour le protéger avant l'utilisation.
- Les impacts provoquant un blanchiment de la muqueuse se font à travers un anuscope, à la partie haute des hémorroïdes internes, en zone insensible (**figure 1**).
- Plusieurs impacts peuvent être réalisables pendant la même séance sur la circonférence anale (tige du photocoagulateur orientable) et peuvent varier de

Figure 1 : Application de photocoagulation infrarouge dans le canal anal

2 à 9 impacts selon la tolérance du patient et les symptômes hémorroïdaires.

- La cicatrisation se fait en trois semaines environ. Elle laisse une cicatrise fibreuse locale par coagulation des petits vaisseaux.
- Il est souvent conseillé de réaliser plusieurs séances pour avoir une amélioration symptomatique (en moyenne 2 à 3 séances espacées d'un minimum de quatre semaines).

Suites immédiates

- Une sensation de chaleur est fréquemment décrite par les patients lors de la coagulation sans réelle douleur.
- Ce geste permet une reprise immédiate des activités quotidiennes.

Effets secondaires

Le patient doit en être informé avant le geste (feuille d'information à donner) avec une conduite à tenir définie pour chaque effet secondaire éventuel.

- Une gêne (environ 25 % des patients), voire des douleurs anales modérées peuvent survenir après le geste et persister jusqu'à 48 heures, aisément soulagées par un antalgique de palier 1.
- Une réaction vagale « exceptionnelle » peut survenir au moment du geste ou dans les suites immédiates. Il est alors conseillé aux patients « sensibles » de venir accompagnés ou de patienter un peu en salle d'attente avant de repartir.
- Des saignements minimes sont fréquents tandis que le saignement abondant par chute d'escarre, pouvant survenir jusqu'à J15, est exceptionnel.

Efficacité

Les études montrent une amélioration, voire une disparition des symptômes dans 50 à 90 % des cas (7). En revanche, à un an, l'efficacité de la photocoagulation infrarouge baisse à 40 % (8). Il est cependant possible de refaire d'autres séances d'entretien.

La Ligature élastique

Indication

Il s'agit d'un traitement mécanique consistant à ligaturer le sommet des paquets hémorroïdaires internes.

Son utilisation est indiquée pour les saignements hémorroïdaires et le prolapsus modéré de grade II ou III.

Précautions d'utilisation

- il n'est pas nécessaire de proposer une préparation rectale.
- Ce traitement contre-indiqué chez la femme enceinte et les patients ayant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin active sur le plan ano-périnéal.
- Il est contre-indiqué chez des patients ayant une immunodépression ou ayant une ano-rectite radique.
- Il est également contre-indiqué en cas de troubles de l'hémostase ou de la coagulation, inné ou acquis (traitement anticoagulant ou antiagrégant en dehors de l'aspirine qui ne pose pas de problème).
- Il n'y pas de consensus sur la nécessité d'une antibioprophylaxie systématique en cas de ligatures élastiques. Il paraît cependant licite de la faire, notamment chez les sujets diabétiques et immunodéprimés. La Société Nationale Française de ColoProctologie préconise dans ce cas un traitement par métronidazole 500 mg avant le geste, puis 500 mg trois fois par jour pendant les 48 à 72 h suivant le geste (3).
- Il est possible de prescrire un antalgique et des laxatifs avant et après le geste.
- Il est conseillé au patient de ne pas voyager durant les 2 semaines qui suivent le geste en raison du risque hémorragique retardé par chute d'escarre.

Matériel et déroulement

- Ce traitement nécessite un anuscope à usage unique ou stérilisable et un ligateur et une aspiration. Le choix de la taille du ligateur se fait selon la taille du paquet à traiter (standard 11 mm, sinon XL 13 mm).
- Ce geste ne nécessite pas d'anesthésie.
- Le ligateur est introduit à travers l'anuscope et positionné au sommet de l'hémorroïde interne au moins un centimètre au-dessus de la ligne pectinée.
- La muqueuse est alors aspirée, puis étranglée à sa base par le largage de l'élastique (**figure 2**).

Figure 2 : Ligature élastique hémorroïdaire

- Lors d'une séance, il est possible de réaliser jusqu'à 3 ligatures.
- La cicatrisation se fait en 3 à 4 semaines environ.
- Deux à trois séances peuvent être nécessaires et espacées d'au moins quatre semaines.

Suites immédiates

- Des « faux besoins » douloureux peuvent être ressentis dans les heures qui suivent le geste, le plus souvent soulagés par des antalgiques de palier 1.
- En revanche, une douleur anale intense immédiate doit faire évoquer une malposition de l'élastique trop proche de la ligne pectinée et imposer alors son retrait.
- Les activités quotidiennes peuvent être reprises immédiatement.

Effets secondaires

Le patient doit en être informé avant le geste (feuille d'information à donner) avec une conduite à tenir définie pour chaque effet secondaire éventuel.

- Des malaises vagaux sont plus fréquents que pour la photocoagulation (9). Il faut donc conseiller aux patients

« sensibles » de venir accompagnés ou de patienter une heure en salle d'attente.

- Dans la grande majorité des cas, les suites sont simples avec des douleurs modérées et des rectorragies minimes pouvant se poursuivre pendant la première semaine.
- Des réactions thrombotiques internes ou externes peuvent survenir, être particulièrement douloureuses et nécessiter la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Dans 1 à 5 % des cas, des complications graves peuvent survenir à type de :
- douleurs anales intenses, troubles urinaires +/- fièvre, notamment au cours de la première semaine, qui doivent faire évoquer une complication infectieuse. En effet, plusieurs complications septiques sérieuses ont été rapportés dans la littérature, notamment des cellulites et/ ou des septicémies avec abcès hépatiques (10).
- hémorragie par chute d'escarre, survenant le plus souvent entre le 8e et le 15e jour et pouvant nécessiter un geste hémostatique en urgence (11).

Efficacité

Les études montrent une disparition ou une amélioration des symptômes dans 70 à 95 % des cas. L'efficacité de la ligature élastique se maintient à un an dans 80 % des cas (12).

La prise en charge de la pathologie hémorroïdaire externe

L'exérèse d'une marisque

Une marisque est un repli bénin, souple, indolore, de taille variable, de la peau péri-anale. Elle est le plus souvent séquellaire d'une thrombose hémorroïdaire externe ou d'une fissure anale.

Indications

Les marisques sont en général asymptomatiques et ne requièrent alors aucun traitement. Lorsqu'elles sont volumineuses et/ ou multiples, elles peuvent être responsables d'une gêne esthétique et/ ou hygiénique avec des difficultés d'essuyage après la selle. L'exérèse est alors envisageable si le patient est demandeur. Il faut cependant s'assurer que la marisque n'est pas associée à un prolapsus hémorroïdaire interne significatif ou à une fissure non cicatrisée sus-jacente.

Matériel et déroulement

L'exérèse d'une marisque est possible sous anesthésie locale en consultation. En cas de large base d'implantation et/ ou en cas de marisques multiples, il est plus confortable de faire l'exérèse au bloc opératoire sous anesthésie.

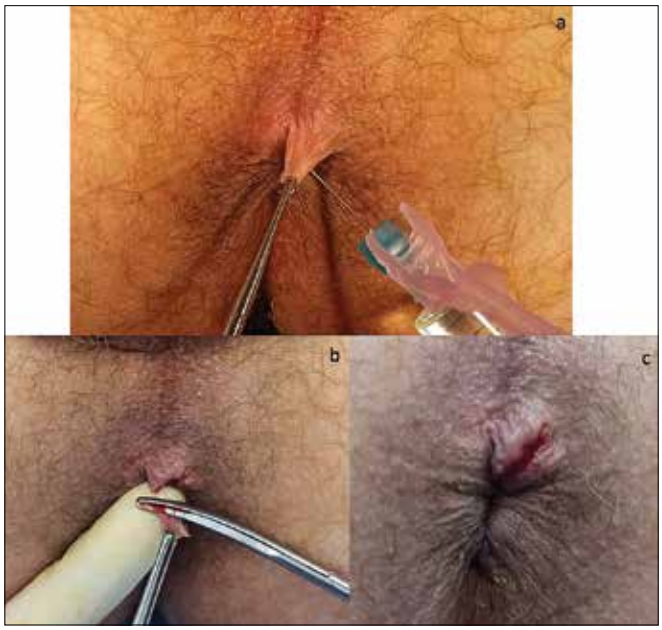
Précautions d'utilisation

- Il n'est pas nécessaire de proposer une préparation rectale ou une antibioprophylaxie.
- L'exérèse est possible sous aspirine mais les autres traitements antiagrégants et anticoagulants doivent être arrêtés en concertation avec leur prescripteur.
- En cas de troubles innés de l'hémostase ou surtout de la coagulation, l'ablation d'une marisque est contre-indiquée (pathologie bénigne exposant le patient à un risque hémorragique non acceptable).
- L'exérèse d'une marisque est contre-indiquée pendant la grossesse.
- L'exérèse d'une marisque est contre-indiquée dans le contexte d'une maladie de Crohn si la maladie n'est pas quiescente. Il en est de même en cas de RCH évolutive.
- L'exérèse d'une marisque est contre-indiquée en cas d'antécédent de radiothérapie pelvienne.

Matériel et déroulement

- Le premier temps consiste en une désinfection cutanée.
- Une anesthésie par de la lidocaïne 10 mg/ml est pratiquée sous le capuchon mariscal.
- L'exérèse peut être faite aux ciseaux froids (**figure 3**), sinon au bistouri électrique.

Figure 3 : Exérèse d'une marisque aux ciseaux (coll. Amine Alam et Déborah Roland)



a : anesthésie à la lidocaïne 10 mg/ml
b : exérèse aux ciseaux froids
c : aspect final immédiat

- Si besoin, la marisque réséquée peut être envoyée pour une analyse histologique.
- La cicatrice est laissée ouverte pour une cicatrisation dirigée.
- Un pansement compressif, éventuellement à base d'un hémostatique (mèche d'alginates), est mis en place en fin de procédure et retiré le lendemain du geste.

Suites immédiates

- Au moment du geste, un éventuel saignement peut être arrêté au bistouri électrique ou par application d'un bâton de nitrate suivie d'un appui prolongé.
- Des soins locaux non spécifiques sont réalisés au domicile.
- Des douleurs sont possibles imposant la prescription systématique d'antalgiques et d'AINS.

Effets secondaires

Le patient doit en être informé avant le geste (feuille d'information à donner) avec une conduite à tenir définie pour chaque effet secondaire éventuel.

- Des douleurs le plus souvent modérées peuvent survenir durant les 2 semaines qui suivent l'exérèse. Parfois, cela exige un arrêt de travail de quelques jours si la plaie est large.
- Pendant les deux premières semaines, une hémorragie peut survenir. Ce risque est certes rare mais impose aux patients de ne pas voyager pendant cette période.
- Des écoulements séro-hématiques nécessitant le port d'une protection peuvent persister jusqu'à la cicatrisation complète.

Efficacité

Le résultat esthétique ne peut pas être garanti car il n'est pas rare qu'une réaction inflammatoire survienne sur l'une des berges cutanées et soit responsable de l'apparition d'une nouvelle marisque avant même que la plaie ne soit complètement fermée. Le patient doit être informé de la nécessité parfois d'une « retouche » pour obtenir le résultat esthétique escompté. La prescription d'AINS après le geste et le conseil au patient d'appuyer de manière prolongée sur les berges de la plaie pendant au moins 1 à 2 minutes tous les jours permettraient peut-être de réduire le risque d'œdème et la constitution d'une nouvelle marisque.

L'excision d'une thrombose hémorroïdaire externe (THE)

La thrombose hémorroïdaire est une affection bénigne fréquente due à une congestion vasculaire du tissu hémorroïdaire externe responsable d'un thrombus vasculaire et d'une réaction œdémateuse douloureuse. Elle survient le plus souvent au niveau des hémorroïdes externes, plus rarement des internes. Dans le dernier cas, la douleur est beaucoup plus marquée. Le diagnostic d'une THE est clinique associant une douleur anale aiguë, en général non insomniante, et une boule violacée au niveau de la marge anale. Le traitement d'une THE est avant tout médical reposant essentiellement sur les AINS, mais également sur des antalgiques de palier 2, des laxatifs et des topiques. Lorsque les AINS sont contre-indiqués (exemple du 3e trimestre de la grossesse), une corticothérapie de 40 mg/j peut être prescrite pour une courte période (2 à 5 jours) (13). Ce traitement permet une régression rapide de la douleur par disparition de l'œdème mais une régression plus lente du thrombus en 2 à 6 semaines. Le traitement médical est de loin le plus souvent suffisant pour traiter une THE et l'excision finalement rarement indispensable.

Indication

L'excision consiste à évacuer le ou les caillots sous pression. L'excision peut être réalisée en première intention si la thrombose est douloureuse, unique, non œdématiée et non soulagée par le traitement médical. Elle peut être également proposée en cas thrombus ouvert en cours d'évacuation et responsable de saignements tâchant le linge. Enfin, elle peut être proposée en cas de thrombus non douloureux mais gênant persistant pendant plusieurs semaines, voire des mois après l'épisode aigu. L'excision permet de raccourcir la durée des symptômes douloureux et d'éviter dans certains cas la formation d'une marisque hypertrophique séquellaire.

Précautions d'utilisation

- Il n'est pas nécessaire de proposer une préparation rectale ou une antibioprophylaxie.
- Même si elle est possible, l'excision d'une thrombose doit être évitée chez la femme enceinte, en cas d'immunodépression, de rectocolite hémorragique ou de maladie de Crohn.
- Elle est également contre-indiquée en cas de troubles de l'hémostase ou de la coagulation, inné ou acquis (traitement anticoagulant ou antiagrégant en dehors de l'aspirine qui ne pose pas de problème).
- L'excision d'une THE doit être évitée en phase œdémateuse en raison du risque plus important de saignements et de majoration des douleurs.
- L'incision simple du thrombus au bistouri à lame froide n'est pas conseillée du fait du sur-risque de saignement et de récidive rapide (par l'absence de l'ablation du sac thrombotique).
- Le prolapsus hémorroïdaire interne thrombosé ne doit pas être excisé ou incisé en consultation du fait du risque de complications hémorragiques et de fissure. Il relève du traitement médical et, en cas d'échec, d'une chirurgie.

Matériel et déroulement

- Le premier temps est une désinfection cutanée.
- Une anesthésie locale par injection de lidocaïne 10 mg/ml en sous-cutanée en regard du thrombus jusqu'au blanchissement de la peau est ensuite réalisée.
- L'excision cutanée se fait aux ciseaux emportant tout le sac thrombotique en essayant de rester le plus loin possible de la marge anale et d'être perpendiculaire aux plis radiés afin d'éviter les plaies pseudo-fissuraires. Elle permet ainsi l'évacuation de tout le thrombus (**figure 4**) 14).

Figure 4 : Excision d'une thrombose hémorroïdaire [14]

Suites immédiates

- En cas de saignement immédiat, l'hémostase peut être faite par application de nitrate d'argent à l'aide d'un bâton sur la plaie suivi d'une compression, sinon par un point en X ou au bistouri électrique.
- Un saignement retardé de quelques heures est possible et doit être traité par une compression appuyée et soutenue à l'aide de compresses pendant au moins une minute par le patient lui-même. Le saignement nécessite exceptionnellement un geste dédié d'hémostase.
- Des traitements doivent être prescrits après le geste : antalgiques, AINS, laxatifs et soins locaux non spécifiques jusqu'à cicatrisation.

Effets secondaires

Le patient doit en être informé avant le geste (feuille d'information à donner) avec une conduite à tenir définie pour chaque effet secondaire éventuel.

- La récidive est possible quand le geste n'a pas permis l'excision complète de tout le sac thrombotique.
- Des douleurs sont fréquentes pour lesquels les traitements prescrits sont le plus souvent suffisants.
- Une complication hémorragique est toujours possible jusqu'à 15 jours après le geste mais reste exceptionnelle.

L'incision d'un abcès ano-périnéal

L'abcès ano-périnéal est un motif fréquent de consultation d'urgence. Son diagnostic est clinique : douleur pulsatile, continue, insomniante, non rythmée par la défécation et généralement associée à l'apparition d'une tuméfaction anale ou péri-anale. De la fièvre, une constipation et/ ou une dysurie peuvent être présentes. Les facteurs de risque identifiés sont la maladie de Crohn, le diabète sucré, l'obésité et l'immunodépression (15). Le risque d'un abcès anal non traité est l'évolution vers une septicémie et/ ou une cellulite nécrosante dont la mortalité peut atteindre jusqu'à 40 % selon les études (16).

Indication

L'incision d'un abcès ano-périnéal est une urgence thérapeutique. L'objectif de cette incision est de soulager la douleur du patient et de limiter la diffusion de l'infection. Un traitement par antibiotique seul n'est pas recommandé car inefficace.

Précautions d'utilisation

- Il n'est pas nécessaire de proposer une préparation rectale ou une antibioprophylaxie.
- En raison du caractère d'urgence, l'incision peut être pratiquée chez une femme enceinte, chez les patients ayant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin et chez les patients qui ont des troubles de la coagulation et/ ou de l'hémostase innés ou acquis.
- En cas d'abcès profond inaccessible à l'incision (abcès intramural rectal ou de la fosse ischio-anale) ou associé à des signes pouvant évoquer une cellulite, une mise à plat chirurgicale doit être pratiquée en urgence.

Matériel et déroulement

- Le premier temps est une désinfection cutanée.
- il faut repérer à la palpation douce la zone la plus rénitente de l'abcès dans laquelle il faut inciser.
- Si l'abcès est sous tension, l'incision peut se faire sans anesthésie avec un petit coup rapide au bistouri à lame froide. Sinon, il est préférable de faire une anesthésie locale sous-cutanée avec de la lidocaïne 10 mg/ml jusqu'à ce que la peau blanchisse.
- L'incision doit être large et aussi profonde que nécessaire afin de permettre une évacuation satisfaisante de pus et éviter la fermeture prématurée de l'orifice d'incision qui exposerait à une remise en tension rapide de la collection (**figure 5**).
- En cas d'abcès de la marge, l'incision se fait au mieux perpendiculairement aux plis radiés de l'anus afin d'éviter la survenue d'une plaie pseudo-fissuraire.
- Une fois l'incision réalisée, il faut évacuer le pus par des mouvements de pression sur la coque de l'abcès afin de bien vider la collection.
- Si l'abcès paraît peu collecté, il est possible de reporter l'incision avec une réévaluation précoce (dans les 48-72 heures).
- Si le patient est soulagé par l'incision et qu'il ne présente pas de signes de cellulite, le retour au domicile immédiat est possible. Un bilan biologique et/ ou une imagerie ne sont pas recommandés en première intention.

Figure 5 : Incision d'un abcès de la marge anale

- La prescription d'une antibiothérapie après une incision efficace n'est pas systématique (17). Elle est seulement recommandée chez les patients présentant des signes de cellulite, les diabétiques, les patients immunodéprimés, les patients à risque d'endocardite et les porteurs de matériel prothétique. Il est conseillé de prescrire une antibiothérapie de large spectre de type amoxicilline/acide clavulanique ou une association de ciprofloxacine ou ofloxacine avec du métronidazole.

Suites immédiates

- Il faut conseiller au patient de continuer à presser autour de l'orifice d'incision une ou deux fois par jour afin de poursuivre l'évacuation du pus et éviter la fermeture prématurée de l'orifice d'incision.
- Les soins locaux au domicile reposent sur une simple toilette avec un savon à PH neutre et mise en place d'une compresse pour absorber les écoulements susceptibles de tacher les sous-vêtements.
- Il faut informer le patient de la contre-indication aux AINS.
- Il est recommandé de revoir le patient en consultation spécialisée, au bout de quelques jours, afin de vérifier la bonne évolution locale et de faire le diagnostic d'une suppuration fistuleuse susceptible de bénéficier d'une prise en charge chirurgicale ultérieure afin d'éviter la récidive de l'abcès.

Effets secondaires

- La survenue d'une plaie pseudo-fissuraire douloureuse est possible à la suite de l'incision.
- L'abcès peut récidiver après quelques jours si l'orifice d'incision s'est refermé.
- Des saignements et écoulements purulents sont fréquents dans les jours suivants l'incision.

L'incision d'un abcès sur sinus pilonidal infecté

Le sinus pilonidal infecté touche l'adulte jeune avec une prédominance masculine. Son mécanisme physiopathologique est largement débattu mais il serait dû à la présence congénitale de fossettes pilonidales du sillon interfessier dans lesquelles viendraient s'implanter des poils décollés sous l'effet de microtraumatismes répétés de follicules pileux

créant ainsi des cavités profondes inflammatoires et surinfectées. L'abcès aigu du sinus pilonidal est une tuméfaction douloureuse, rouge, chaude, siégeant au niveau de la ligne médiane du sillon interfessier ou légèrement latéralisé.

L'abcès est le plus souvent à distance de la marge anale, mais dans quelques cas, il peut être proche, voire au niveau de la région périnéale antérieure, posant alors le problème du diagnostic différentiel avec un abcès anal d'origine fistuleuse.

En cas d'abcès aigu, la douleur est le symptôme principal et la fièvre exceptionnelle. En cas de sinus pilonidal infecté chronique, la douleur est moindre et le patient se plaint plutôt d'écoulements séro-hématiques et/ ou purulents provenant des fossettes médianes ou des orifices fistuleux externes latéralisés au niveau des fesses.

Indication

L'incision en urgence d'un abcès sur sinus pilonidal permet de soulager immédiatement la douleur et éviter la progression de l'infection (18).

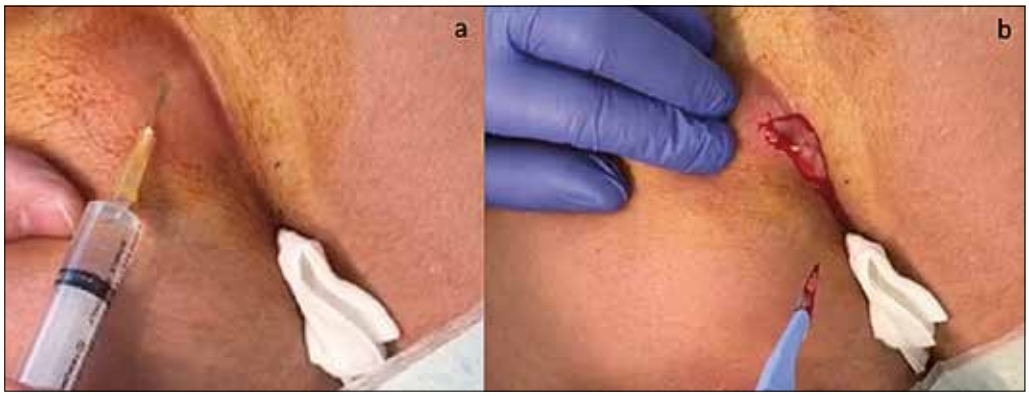
Précautions d'utilisation

- De même que précédemment, il n'y a aucune préparation spécifique à prévoir et aucune contre-indication à la pratique de ce geste.
- Si l'abcès est profond, très étendu et inaccessible à une simple incision, une prise en charge chirurgicale doit être organisée en urgence mais il s'agit d'une situation rare.

Matériel et déroulement

- Il est conseillé d'installer le malade confortablement en décubitus ventral.
- Le processus d'incision est identique à celui d'un abcès de la marge anale (**figure 6**). S'il y a des poils qui s'évacuent spontanément au niveau du point d'incision et/ ou des fossettes, il ne faut pas hésiter à les extraire à la pince ou avec une curette.
- Un traitement antibiotique seul n'est pas recommandé car insuffisant. Cependant, son utilisation peut être proposée en cas d'infiltrat inflammatoire non collecté en association à des antiseptiques et/ ou des antibiotiques en topiques. L'antibiothérapie alors utilisée est à large spectre de type amoxicilline/acide clavulanique ou pristinamycine.

Figure 6 : Incision d'un abcès sur sinus pilonidal infecté (coll. Manuel Aubert)



a : anesthésie à la lidocaïne 10 mg/ml
b : Incision avec évacuation de pus

Suites immédiates

- Les mêmes conseils précédemment donnés après incision d'un abcès ano-périnéal sont également donnés après incision d'un abcès sur sinus pilonidal.
- Les patients sont également revus en consultation afin de vérifier la bonne évolution clinique.
- Si l'évolution est bonne après incision, la prise en charge chirurgicale n'est pas systématique. En effet, 80 % des patients ne récidivent pas après un premier épisode d'infection. Il est donc conseillé d'attendre de multiples récidives d'abcès et/ ou un passage à la forme chronique avant de décider d'une prise en charge chirurgicale. Celle-ci peut consister en une excision à ciel ouvert ou plus récemment en des techniques mini-invasives de type SiLaT (Sinus Laser Treatment) ou VAAPS (Video-Assisted Ablation of Pilonidal Sinus) qui permettent de réduire de manière significative les contraintes liées aux soins postopératoires de la technique ouverte (19).
- Si l'évolution n'est pas bonne et que le patient continue à être symptomatique, une chirurgie peut être alors programmée. L'avantage du recours à cette phase transitoire d'incision est de diminuer la réaction inflammatoire et par conséquent l'étendue de l'exérèse chirurgicale.

Effets secondaires

- L'abcès peut récidiver après quelques jours si l'orifice d'incision s'est prématurément refermé.
- Des saignements et écoulements de pus sont fréquents dans les jours suivants l'incision.

Le traitement des condylomes anaux

Les condylomes sont des lésions macroscopiques secondaires à une infection aux papillomavirus humains (HPV). Les condylomes ano-génitaux sont liés le plus souvent à des génotypes d'HPV à faible risque oncogène (principalement le type 6 et 11) et plus rarement à des génotypes plus oncogènes (type 16 et 18). Il s'agit de l'infection sexuellement transmise (IST) la plus fréquente dans le monde : l'infection HPV ano-génitale toucherait 1 à 2 % de la population mondiale (20). À la suite d'un contact avec l'HPV, l'infection disparaît dans la plupart des cas grâce à la clairance immunitaire du virus. Dans 10 % des cas, le virus persiste et induit des lésions visibles. En outre, l'infection peut se réactiver en cas d'immunodépression, notamment chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La population homosexuelle masculine, infectée par le VIH, est probablement celle qui porte le plus de variétés d'HPV notamment oncogènes, les exposant à un sur-risque de cancer de l'anus (21). Le dépistage est donc conseillé chez ces patients. Certains le recommandent également chez les homosexuels masculins ayant des partenaires sexuels multiples, les patientes avec antécédent de conisation,

les patients immunodéprimés, etc. En France, ce dépistage repose sur un examen proctologique standard. La tendance actuelle est cependant de proposer un frottis anal et une anuscopie de haute résolution selon le résultat de ce frottis. Pour finir, la moitié des patients infectés par le VIH ayant des condylomes ont une atteinte intracanalaire exclusive (22). En conséquent, le simple déplissement de la marge anale n'est pas suffisant pour éliminer la présence de ces lésions.

Indication

Le traitement des condylomes consiste à détruire les lésions visibles et à surveiller les patients pour détecter les récidives. Le traitement des condylomes anaux est possible en consultation pour des lésions de petites tailles, non confluentes et non suspectes de dégénérescence. Il est également possible de traiter en consultation des récidives postopératoires minimes.

Précautions d'utilisation

- Il n'est pas nécessaire de proposer une préparation rectale ou une antibioprophylaxie.
- Il n'y a pas de contre-indications à détruire des lésions condylomateuses sous anesthésie locale en consultation. En revanche, les patients ayant des troubles de l'hémostase et/ ou de la coagulation, innés ou acquis (traitement anticoagulant ou antiagrégant) doivent être avisés d'un sur-risque d'hémorragie retardée par chute d'escarre. Un traitement par topiques en première intention peut être préféré chez ces patients (**tableau 2**).
- Si l'aspect est atypique et/ou que la lésion est en échec de plusieurs précédentes tentatives de destruction, il est possible de pratiquer dans un premier temps une biopsie, puis de la détruire dans un second temps après résultat histologique.
- Avant de proposer une méthode de destruction thermique, il est toujours utile de discuter avec le patient de la possibilité d'un traitement topique pour des lésions peu nombreuses de la marge anale ou en cas de lésions planes récidivantes malgré plusieurs lignes de traitements chez des patients immunodéprimés à haut risque de récidive. Les topiques n'ont l'AMM que pour la marge anale mais il est possible de les appliquer en intracanalaire. Ceci étant dit, leur utilisation est limitée par leur faible tolérance locale (irritation de la peau, démangeaisons, brûlures, etc.) et par une efficacité moindre que les traitements de destruction thermique notamment en cas de lésions multiples et surélévées. Pour améliorer cette tolérance, il est conseillé d'administrer une application en soirée, un soir sur deux, d'une quantité limitée de produit, seulement sur les zones concernées, en massant pour faire pénétrer le produit, suivi d'un lavage de la zone traitée le lendemain matin. L'application en alternance de crèmes émollientes ou de pâtes à l'eau permet également de limiter les effets indésirables.
- Il faut dépister les autres IST, rechercher d'autres localisations notamment au niveau des organes génitaux externes et de la sphère ORL et adresser les patientes en gynécologie pour réaliser un frottis cervico-vaginal (**tableau 3**).

Tableau 2 : Traitements topiques des condylomes, modalités d'utilisation et taux d'efficacité (14)

Molécule	Modalités d'utilisation	Efficacité
ALDARA® (imiquimod 5%)	Application au coucher 3 jours par semaine (par exemple Lundi-Mercredi-Vendredi). Si mauvaise tolérance, il faut espacer encore davantage. Le traitement est généralement prescrit pendant un maximum de 16 semaines.	45-67 % [23]
CONDYLINE® (podophyllotoxine condyline 0,5 %)	Application 2 fois par jour pendant 3 jours consécutifs suivi de 4 jours de pause. Le traitement peut être répété chaque semaine pendant généralement un maximum de 5 semaines.	45-94 % [24]
EFUDIX® (fluorouracile 5%)	Application 2 fois par jour 3 fois par semaine. Le traitement peut être répété chaque semaine pendant généralement un maximum de 3 à 4 semaines.	60-90 % [24]
Acide trichloracétique à 85 %	Application en solution aqueuse ou alcoolique par le praticien avec un coton-tige 1 à 3 fois par semaine jusqu'à disparition des lésions.	70-90 % [25]

Tableau 3 : Recommandations devant des condylomes anaux (14)

• Dépistage des autres infections sexuellement transmises (VIH, virus B et C, syphilis)
• Recherche d'autres localisations au niveau des organes génitaux externes et sphère ORL
• Réalisation d'un bilan gynécologique, notamment pour le frottis cervico-vaginal
• Incitation des partenaires à se faire dépister
• Conseil au patient la vaccination contre les papillomavirus (jusqu'à 19 ans chez les femmes et les hommes hétérosexuels et jusqu'à 26 ans chez les homosexuels masculins)
• Surveillance après traitement en raison du risque important de récidive

- Il faut encourager le dépistage des partenaires.
- Il faut conseiller aux patients qui sont encore dans la tranche d'âge concernée (jusqu'à 19 ans chez les femmes et hommes hétérosexuels, et jusqu'à 26 ans chez les homosexuels masculins) la vaccination contre les HPV qui peut les prévenir des infections par d'autres génotypes oncogènes, même si on sait que l'efficacité du vaccin baisse chez les patients qui ont déjà été en contact avec l'HPV. C'est la raison pour laquelle le mieux est de vacciner avant le premier rapport sexuel.

Matériel et déroulement

- Il est conseillé de se protéger avec un masque et de ventiler la pièce afin d'éviter l'infection laryngée de l'opérateur (même si cette possible infection reste discutable et exceptionnelle).
- Une anesthésie locale est nécessaire soit par une injection sous-cutanée de lidocaïne 10 mg/ml pour les lésions de la marge anale. L'utilisation d'un prolongateur est nécessaire pour les lésions intracanalaires.
- Il est également possible d'utiliser de simples ciseaux froids pour exciser des lésions pédiculées de la marge anale. L'avantage est que ça permet une analyse histologique mais l'inconvénient est que ça peut induire un saignement. Une hémostase peut être faite par application de nitrate suivie d'un appui prolongé avec une compresse, sinon au bistouri électrique.
- Plusieurs moyens thermiques peuvent être utilisés pour détruire les lésions (**tableau 4**). Le bistouri électrique est largement utilisé par les proctologues. Il a l'avantage d'une destruction rapide et efficace (**figure 7**). Il y a cependant un risque d'explosion au contact des gaz digestifs lors du traitement des lésions intracanalaires. Pour éviter cette complication, il est conseillé de placer une compresse imbibée d'eau au niveau du bas rectum ou de s'équiper d'un bistouri avec un système d'aspiration de fumée. La coagulation des condylomes se fait en appliquant la pointe du bistouri sur les lésions à détruire.
- Il est possible également d'utiliser le photocoagulateur infrarouge, davantage indiqué sur des lésions planes que bourgeonnantes. Contrairement au bistouri électrique, il ne semble pas y avoir de risque d'explosion. Plusieurs applications sont nécessaires et la durée d'impulsion ne doit pas être inférieure à une seconde. Il est parfois utile de cureter la couche superficielle détruite et d'appliquer de nouveau le photocoagulateur afin de permettre une destruction en profondeur diminuant ainsi le risque de récidive.
- Un traitement par cryothérapie par azote liquide est également possible. Il est le plus souvent réalisé par les dermatologues sans anesthésie sur des lésions de la marge anale.
- Une destruction par laser C02 est enfin possible. Ce type de traitement est davantage utilisé par les gynécologues.

Figure 7 : Destruction de lésions condylomateuses au bistouri électrique (coll. Liza Kassouri)

a : condylome de la marge anale
b : bistouri électrique
c : destruction

Suites immédiates

- Des soins locaux non spécifiques sont réalisés au domicile.
- Des douleurs sont possibles imposant la prescription systématique d'antalgiques et d'AINS.
- En cas de destruction de lésions intracanalaires, il est peut-être utile de prescrire en plus des suppositoires et des laxatifs.

Tableau 4 : Traitements thermiques des condylomes, modalités d'application et taux d'efficacité (14)

Type de traitement	Modalités d'utilisation	Efficacité
Bistouri électrique	Application de la pointe du bistouri sur le condylome en appuyant quelques secondes sur le bouton coagulation. Risque d'explosion au contact des gaz digestifs lors du traitement des lésions intracanalaires.	37-94 % [26]
Photocoagulation infrarouge	Plusieurs impacts sur le condylome sont nécessaires avec une durée d'impulsion supérieure ou égale à une seconde.	75% [27]
Cryothérapie à l'azote	Application d'azote liquide à l'aide d'un coton-tige ou d'un pulvérisateur afin de former une plage englobant les lésions condylomateuses.	46-96 % [28]
Laser CO2	Application pendant quelques secondes sur les lésions.	23-53% [29]

Effets secondaires

Le patient doit en être informé avant le geste (feuille d'information à donner) avec une conduite à tenir définie pour chaque effet secondaire éventuel.

- Un risque d'hémorragie par chute d'escarre, notamment après traitement des lésions intracanalaires, existe mais est exceptionnel.
- Des douleurs prolongées ainsi qu'une perte de la sensibilité et de la souplesse du canal anal ont été rapportées avec un impact sexuel chez des patients ayant une sexualité anale. Ceci survient en cas de traitements multiples, de lésions circonférentielles et/ ou en cas d'utilisation du laser CO2 qui a l'avantage de détruire en profondeur mais donne en conséquent des cicatrices rétractiles.

Efficacité

Une surveillance régulière est nécessaire pour dépister les récidives qui sont fréquentes et atteignent 50 % des cas chez les patients VIH (30,31).

Le prélèvement à visée microbiologique

Les infections sexuellement transmises (IST) sont en constante augmentation notamment pendant cette dernière décennie et représentent un vrai problème de santé publique. L'organisation mondiale de la santé a estimé à 357,4 millions le nombre de nouveaux cas en 2012 incluant notamment des infections à *Neisseria gonorrhée* et à *Chlamydia trachomatis*. La population à risque est essentiellement représentée par les homosexuels masculins (HSM), les VIH +, les personnes utilisant la PreP (prophylaxie pré-exposition) et à partenaires mutiples. Le diagnostic et le traitement de ces infections doit donc faire partie intégrante de la formation d'un gastroentérologue/proctologue.

Indication

Tous les patients faisant partie de la population à risque qui se présentent avec des symptômes ano-rectaux : douleurs, faux besoins, ténesmes, émissions glairo-sanglantes, symptômes urinaires, etc. et/ ou ceux qui présentent à l'examen une atteinte inflammatoire, ulcérée et/ ou purulente de la marge, canal anal et du bas rectum doivent bénéficier d'un prélèvement par écouvillonnage à visée microbiologique. Certaines infections à gonocoques peuvent se présenter sous la forme d'un abcès fistuleux. Certaines lésions de lymphogranulomatose vénérienne (infection à *Chlamydia trachomatis* sérotypes L1, L2 et L3) peuvent également mimer une maladie inflammatoire chronique de l'intestin et induire en erreur diagnostique. Pour éviter ces situations amenant parfois à une prise en charge complètement décalée, les patients doivent être interrogés sur leurs pratiques sexuelles et y penser au moindre doute (32).

Enfin, certains prélèvements peuvent être pratiqués chez des patients asymptomatiques pour dépister les formes infra-cliniques notamment chez les patients sous PreP.

Précautions d'utilisation

- Aucune préparation rectale ni antibioprophylaxie ne doivent être pratiqués.
- Les prélèvements doivent être pratiqués sans gel lubrifiant afin de ne pas fausser le résultat. Il est possible d'humidifier avec de l'eau afin de simplifier l'introduction chez un patient algique.

Matériel et déroulement

Figure 8 : Écouvillons anaux

Deux écouvillons spécifiques (**figure 8**) sont nécessaires pour diagnostiquer une IST ano-rectale. Le premier sert à faire une amplification d'acides nucléaires (NAATs) permettant une détection simultanée moléculaire par PCR multiplex du gonocoque eu du *Chlamydia* mais également selon la marque utilisée de nombreuses autres infections souvent concomitantes comme le *mycoplasme génitalium* et *hominis*, l'*Ureaplasme urealyticum* et *parvum*, le *trichomonas vaginalis*, le *Cytomégalovirus*, l'*Haemophilus ducreyi*, l'*Herpès simplex* de type 1 et 2, le sérotype du *Chlamydia trachomatis*, le *Treponema pallidum* et le virus de la varicelle-zona. Le second écouvillon sert à faire une culture systématique standard du gonocoque avec antibiogramme. Les autres IST comme la syphilis, le VIH, l'hépatite B et l'hépatite C sont en revanche détectés par la sérologie.

Le prélèvement sera fait au mieux avant l'examen proctologique intracanalaire avec l'anuscope lubrifié avec du gel en introduisant l'écouvillon en intra-anal et en faisant plusieurs rotations afin d'assurer la bonne rentabilité du prélèvement.

Suites immédiates

aucun effet indésirable.

Effets secondaires

aucun effet secondaire

Efficacité

Les résultats sont rendus dans les 24 heures et permettent de proposer rapidement un traitement. De la même façon que les condylomes, en cas de positivité, il faut dépister les autres IST et les partenaires.

Le prélèvement à visée histologique

Indication

Beaucoup de lésions dermatologiques, tumorales bénignes ou malignes peuvent siéger au niveau de la région ano-périnéale. Au moindre doute diagnostique ou de malignité et/ ou d'évolution atypique, un prélèvement sous anesthésie locale à visée histologique peut être pratiqué sans aucune difficulté.

Précautions d'utilisation

- Il n'est pas nécessaire de proposer une préparation rectale ou une antibioprophylaxie.
- Il n'y a aucune contre-indication à faire une biopsie sous anesthésie locale tout particulièrement les patients ayant des troubles de l'hémostase et/ou de la coagulation, innés ou acquis (traitement anticoagulant ou antiagrégant). En revanche, s'il s'agit d'une exérèse complète d'une lésion cutanée supra-centimétrique, il faudra discuter de sa pertinence et/ ou de la réalisation d'une fenêtre thérapeutique en accord avec le prescripteur.

Matériel et déroulement

- Le premier temps est une désinfection cutanée.
- Une anesthésie locale par injection de lidocaïne 10 mg/ml en sous-cutanée est ensuite réalisée en regard de la zone à biopsier jusqu'à blanchissement de la peau.
- La biopsie peut se faire ensuite avec une pince à biopsie sinon au punch biopsie (**figure 9**) qui permet d'avoir des prélèvements de meilleure qualité. L'exérèse complète d'une lésion cutanée peut se faire aux ciseaux froids sinon au bistouri électrique. Le prélèvement est ensuite mis dans un pot d'anatomopathologie.

Figure 9 : Instruments pour biopsies

a : pince à biopsie
b : punch à biopsie

Suites immédiates

- En cas de saignement immédiat, l'hémostase peut être faite par application de nitrate d'argent à l'aide d'un bâton sur la plaie suivi d'une compression, sinon par un point en X ou au bistouri électrique.
- Un saignement retardé de quelques heures est possible et doit être traité par une compression appuyée et soutenue à l'aide de compresses pendant au moins une minute par le patient lui-même. Le saignement nécessite exceptionnellement un geste dédié d'hémostase.
- Des traitements et de soins locaux peuvent être prescrits après le geste selon la taille de la biopsie : antalgiques, AINS, laxatifs et soins locaux non spécifiques.

Effets secondaires

Le patient doit en être informé avant le geste (feuille d'information à donner) avec une conduite à tenir définie pour chaque effet secondaire éventuel.

- Des douleurs le plus souvent modérées peuvent être rapportées durant les 2 semaines qui suivent le geste. Parfois, cela exige un arrêt de travail de quelques jours si la plaie est large.
- Pendant les deux premières semaines, une hémorragie peut survenir. Ce risque est certes rare mais impose aux patients de ne pas voyager pendant cette période.
- Selon la taille de la biopsie ou de la lésion réséquée, des écoulements séro-hématiques nécessitant le port d'une protection peuvent persister jusqu'à la cicatrisation complète.

Efficacité

Le résultat histologique est le plus souvent concluant notamment lorsqu'un prélèvement de bonne qualité a été pratiqué.

Conclusion

Les gestes instrumentaux en consultation de proctologie sont multiples, nécessitent un matériel spécifique et une connaissance des modalités et des suites de chaque geste. Les patients doivent être informés au préalable des complications potentielles même si elles sont exceptionnelles. Ceci étant dit, ces gestes ont le plus souvent une efficacité immédiate et permettent de soulager rapidement des patients parfois hyperalgiques et d'éviter dans de nombreux cas le recours à un geste chirurgical.

Références

1. Bouchard D, Pigot F. Anal acute pain. Rev Prat 2017; 67(2): 148-51.
2. S. Riss S, Weiser FA, Schwameis K, *et al*. The prevalence of hemorrhoids in adults. Int J Colorectal Dis 2012; 27(2): 215-20.
3. Higuero T, Abramowitz L, Castinel A, *et al.* Guidelines for the treatment of hemorrhoids. J Visc Surg 2016; 153(3): 213-8.
4. Alonso-Coello P, Mills E, Heels-Ansdell D, *et al*. Fiber for the treatment of hemorrhoids complications: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2006; 101(1): 181-8.
5. van Tol RR, Kleijnen J, Watson AJM, *et al.* European Society of ColoProctology: guideline for haemorrhoidal disease. Colorectal Dis 2020; 22: 650-662.
6. Zeitoun JD, de Parades V. Management of haemorrhoidal disease. Presse Med 2011; 40 : 948-54
7. Johanson JF, Rimm A. Optimal nonsurgical treatment of hemorrhoids: a comparative analysis of infrared coagulation, rubber band ligation, and injection sclerotherapy. Am J Gastroenterol 1992; 87: 1600-6.
8. Walker AJ, Leicester RJ, Nicholls RJ, *et al.* A prospective study of infrared coagulation, injection and rubber band ligation in the treatment of haemorrhoids. Int J Colorectal Dis 1990; 5: 113-6.
9. Watson NFS, Liptrott S, Maxwell-Armstrong CA. A prospective audit of early pain and patient satisfaction following out-patient band ligation of haemorrhoids. Ann R Coll Surg Engl 2006; 88: 275-9.
10. McCloud JM, Jameson JS, Scott AND. Life-threatening sepsis following treatment for haemorrhoids: a systematic review. Colorectal Dis 2006 ; 8(9) : 748-55.
11. Bat L, Melzer E, Koler M, *et al*. Complications of rubber band ligation of symptomatic internal hemorrhoids. Dis Colon Rectum 1993; 36: 287-90.
12. Gupta PJ. Infrared coagulation *versus* rubber band ligation in early stage hemorrhoids. Braz J Med Biol Res 2003; 36(10): 1433-9.
13. Perier A, Fathallah N, Aubert A, *et al*. La maladie proctologique de la grossesse et du post-partum (troubles de la continence exclus) : un malheureux événement…. Hépato-Gastro & Oncologie Digestive 2017;24:678-88.
14. Sabat C, de Parades V, Pommaret E, Rentien AL, Alam A, Fathallah N. Les gestes proctologiques réalisables en consultation. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2022 (*in Press*)
15. Adamo K, Sandblom G, Brännström F, *et al*. Prevalence and recurrence rate of perianal abscess–a population-based study, Sweden 1997-2009. Int J Colorectal Dis 2016; 31: 669-73.
16. Sarkis P, Farran F, Khoury, *et al.* Gangrène de Fournier : revue de la littérature récente. Prog Urol 2009; 19: 75-84.
17. Fathallah N, Ravaux A, de Parades V *et al.* Conduite à tenir face à un abcès ano-périnéal. Ann Fr Med Urgence 2017; 7: 174-182.
18. de Parades, Bouchard, Janier *et al*. Le sinus pilonidal infecté. Journal de Chirurgie Viscérale 2013; 150: 264-75.

19. Iesalnieks I, Ommer A, Herold A, Doll D. German National Guideline on the management of pilonidal disease: update 2020. Langenbecks Arch Surg 2021; 406: 2569-80.

20. Koshiol JE, Laurent SA, Pimenta JM. Rate and predictors of new genital warts claims and genital warts-related healthcare utilization among privately insured patients in the United States. Sex Transm Dis 2004; 31: 748-52.

21. Sobhani I, Walker F, Roudot-Thoraval F, *et al*. Anal carcinoma: incidence and effect of cumulative infections. AIDS 2004; 18: 1561-69.

22. Abramowitz L, Benabderrahmane D, Ravaud P, *et al*. Anal squamous intraepithelial lesions and condyloma in HIV-infected heterosexual men, homosexual men and women: prevalence and associated factors. AIDS 2007; 21: 1457-1465.

23. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, *et al*. Self-administered topical 5 % imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Grooup. Human PapillomaVirus. Arch Dermatol 1998; 134: 25-30.

24. O'Mahony C, Gomberg M, Skerlev M, *et al.* Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts. J Eur Acad Dermatol Venereol 2019; 33: 1006-19.

25. Godley MJ, Bradbeer CS, Gellan M, *et al*. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. Sexually Transmitted Infections 1987; 63: 390-2.

26. Benedetti Panici P, Scambia G, Baiocchi G, *et al.* Randomized clinical trial comparing systemic interferon with diathermocoagulation in primary multiple and widespread anogenital condyloma. Obstet Gynecol 1989; 74: 393-7.

27. Weis SE, Vecino I, Pogoda JM, *et al.* Treatment of high-grade anal intraepithelial neoplasia with infrared coagulation in a primary care population of HIV-infected men and women. Dis Colon Rectum 2012; 55: 1236-43.

28. Damstra RJ, van Vloten WA. Cryotherapy in the treatment of condylomata acuminata: a controlled study of 64 patients. J Dermatol Surg Oncol 1991; 17: 273-6.

29. Scheinfeld N, Lehman DS. An evidence-based review of medical and surgical treatments of genital warts. Dermatol Online J 2006; 12: 5.

30. Corral J, Parés D, García-Cuyás F, *et al*. Incidence of Recurrent High-Grade Anal Dysplasia in HIV-1-Infected Men and Women Following Infrared Coagulation Ablation: A Retrospective Cohort Study. Pathogens 2014; 10: 208.

31. Gaisa MM, Liu Y, Deshmukh AA, *et al.* Electrocautery ablation of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: Effectiveness and key factors associated with outcomes. Cancer 2020; 126: 1470-79.

32. Lourtet-Hascoet J, Mine L, Spindler L, *et al*. Epidemiology of symptomatic infective anoproctitis in a population of men having sex with men (MSM). Infection 2022; 50: 933-40.

Remerciements

Claire SABAT qui est le premier auteur de l'article « Les gestes proctologiques réalisables en consultation » *in press* dans la revue HGOD novembre 2022 et qui a été la base de l'écriture de cet article de la FMC

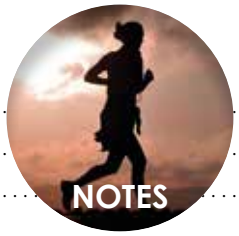
Vincent de PARADES pour ses contributions actives dans tous les travaux de publication du service de Proctologie du GH Paris Saint-Joseph

Amine ALAM, Liza KASSOURI, Déborah ROLAND, et Manuel AUBERT pour leur aide dans les figures

5

Les cinq points forts

- Les traitements instrumentaux de la pathologie hémorroïdaire en échec du traitement médical sont la photocoagulation infrarouge pour les grades I à II et les ligatures élastiques pour les grades I à III.
- L'excision d'une thrombose hémorroïdaire externe n'est pas systématique et n'est indiquée qu'en cas de thrombose unique non œdémateuse.
- Les abcès ano-périnéaux et pilonidaux doivent être traités par une incision en urgence. Une antibiothérapie seule n'est pas efficace.
- Le traitement des condylomes de la marge et du canal anal est possible en consultation par électrocoagulation au bistouri électrique et/ ou photocoagulation infrarouge en cas de lésions de petites tailles, non confluentes et non suspectes de dégénérescence.
- L'exérèse d'une marisque est réalisable uniquement lorsque celle-ci est symptomatique mais le résultat esthétique n'est pas garanti.


NOTES

Hyperferritinémie : "Que fer ?"

Armand ABERGEL

Médecine digestive et hépato-biliaire, CHU Clermont Ferrand
aabergel@chu-clermontferrand.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les principales causes d'hyperferritinémie
- Connaître la démarche diagnostique
- Connaître les indications des tests génétiques et savoir recourir au centre expert
- Connaître les indications des saignées, des chélateurs et du régime pauvre en fer
- Connaître les modalités de surveillance

LIEN D'INTÉRÊT

Aucun conflit d'intérêt en lieu avec la thématique

MOTS-CLÉS

Coéfficient de saturation de la transferrine, hémochromatose, hyperferritinémie dysmétabolique, IRM

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

L'hyperferritinémie est un motif très fréquent de consultation en hépato-gastroentérologie. Il existe de nombreuses causes d'hyperferritinémie. Une bonne connaissance du métabolisme du fer, des différentes causes et des outils diagnostics non invasifs est nécessaire pour aboutir au diagnostic étiologique et ainsi permettre une prise en charge optimale. Des progrès considérables ont été réalisés ces 20 dernières années dans la compréhension du métabolisme du fer (1). Cette meilleure connaissance permettra très probablement, dans les années à venir, le développement de nouveaux outils diagnostiques et thérapeutiques.

Rappel physiologique

Le fer participe au transport de l'oxygène, à la synthèse de l'ADN et de l'ATP. Le stock en fer de l'organisme est d'environ 3 à 4 g chez l'homme et varie en fonction des périodes de la vie génitale chez la femme. Les apports quotidiens de fer compensent les pertes digestives et cutanées qui sont d'environ 1 à 2 mg/j. L'érythropoïèse consomme 25 à 30 mg de fer par jour qui lui est fourni par le recyclage du fer provenant des globules rouges sénescents qui sont phagocytés par les macrophages tissulaires en particulier au niveau du foie et de la rate (2). Une faible partie du fer circule dans le plasma lié à la transferrine (2 à 3 mg). En raison de son rôle physiologique majeur et de ses capacités toxiques en cas de surcharge en fer, il est indispensable que le fer soit parfaitement régulé. En cas de surcharge en fer, quand le coefficient de saturation dépasse 70 à 80 %, on observe l'apparition du fer non lié à la transferrine (NTBI = non transferrin bound iron) toxique en raison de sa capacité à générer des radicaux libres après pénétration dans les cellules en particulier hépatiques, sans passer par les récepteurs à la transferrine (3). La proportion de fer qui pénètre dans les cellules hépatiques est appelé LPI (labile plasma iron) ou pool labile plasmatique (4).

Le fer est absorbé au niveau digestif grâce au transporteur DMT-1 (DiMetal Trasporter 1). Le fer est ensuite exporté par la ferroportine au niveau basal puis transformé en fer ferrique

(Fe3+) par l'hephaestine avant de se lier à la transferrine. Il existe une régulation du métabolisme du fer au niveau cellulaire et au niveau systémique. Au niveau cellulaire, deux systèmes sont responsables de la régulation du fer : le facteur transcriptionnel sensible à l'hypoxie (HIF2alpha) et les protéines régulatrices du fer (IRP/IRE) (1). Au niveau systémique, l'hormone qui contrôle l'absorption du fer est l'hepcidine. Elle est principalement synthétisée par les hépatocytes. Elle est responsable d'une inhibition de la synthèse de DMT-1 et d'une internalisation de la ferroportine qui est ensuite dégradée dans les lysosomes (1) au niveau des hépatocytes, des macrophages et de l'intestin. Le métabolisme du fer est également régulé par l'érythropoïèse. Quand l'érythropoïèse est stimulée par une hémorragie et/ ou une hypoxie, on observe une diminution importante de l'hepcidine. Plusieurs molécules sont candidates au rôle de régulateur érythropoïétique du métabolisme du fer. Actuellement le candidat le plus sérieux semble être l'ERFE (érythroferrone) (5). La boucle régulatrice est stimulée par l'EPO qui entraîne une prolifération des progéniteurs médullaires des globules rouges qui synthétisent l'ERFE (6) inhibant ainsi la synthèse d'hepcidine. Ce mécanisme explique la surcharge en fer par hyperabsorption digestive observée par exemple dans les thalassémies non dépendantes des transfusions ou les syndromes myélodysplasiques (7).

Principales causes d'hyperferritinémie

Cytolyse sans surcharge en fer

Il existe très peu de données de qualité dans la littérature sur la fréquence des anomalies du bilan du fer (CST et Ferritine) aussi bien pour les cytolyses hépatiques que pour les cytolyses musculaires (8). Le coefficient de saturation est soit normal, soit augmenté. La ferritine peut dépasser 20 000 ng/mL dans les cytolyses aiguës. La recherche d'une atteinte musculaire fait appel à l'interrogatoire et au dosage des CPK.

Inflammation sans surcharge en fer

L'inflammation est une des principales causes d'hyperferritinémie (1). La ferritine peut dépasser 50 000 ng/mL. Les causes d'inflammation sont multiples. L'inflammation peut être présente sans augmentation de la CRP et une anémie inflammatoire peut être associée. Dans un quart à la moitié des cas, l'anémie inflammatoire s'accompagne d'une anémie par carence en fer. En réponse à la présence de molécules microbiennes, d'antigènes tumoraux ou d'auto-antigènes, l'organisme fabrique de nombreuses cytokines, en particulier l'IL-6, responsables d'une augmentation de la synthèse d'hepcidine. L'hepcidine est responsable, *via* le blocage de l'action de la ferroportine, de l'hypoferrémie et de la diminution de la saturation de la transferrine. D'autres mécanismes indépendants de l'hepcidine expliquent aussi l'augmentation de la ferritine (9).

Nous allons donner quelques exemples d'affections responsables d'anémies inflammatoires avec hyperferritinémie.

• L'insuffisance rénale chronique en particulier chez les patients hémodialysés

Il existe souvent une anémie par carence en fer et une anémie inflammatoire (10), l'interprétation du bilan du fer est souvent difficile chez les insuffisants rénaux chroniques en général et chez les dialysés en particulier. L'apport en fer conseillé chez les dialysés n'est pas consensuel. Les données récentes (11) montrent qu'il existe une surcharge en fer (charge hépatique en fer > 50 µmoles/g poids sec) en IRM dans 84 % des cas. La surcharge est sévère (> 200 µmoles/g) dans 30 % des cas. À l'hyperferritinémie d'origine inflammatoire, se surajoute donc l'hyperferritinémie par excès d'apport en fer (Fer IV et transfusions). Des études sont en cours pour préciser les apports nécessaires chez les patients dialysés.

• Les hémopathies malignes

Plusieurs études ont montré que les patients atteints d'un myélome multiple et anémiques avaient une augmentation de l'hepcidine urinaire. Il existe aussi une augmentation de l'hepcidine qui est associée à la mortalité chez les patients atteints d'un lymphome non hodgkinien (9).

• Les cancers solides

Une méta-analyse récente (12) a montré que plusieurs cancers solides pouvaient être associés à une hyperferritinémie et que la ferritine pouvait servir de biomarqueur en particulier aux stades évolués : tête et cou, poumons, pancréas, reins, foie…

• Les maladies de système avec tempête cytokinique

De nombreuses maladies de système ou affections inflammatoires peuvent s'accompagner d'une hyperferritinémie. Parmi ces affections, on peut citer la maladie de Still, le syndrome d'activation macrophagique, le syndrome catastrophique des antiphospholipides et le choc septique. Le diagnostic de syndrome d'activation macrophagique ne peut pas reposer uniquement sur la valeur de la ferritine. Il doit reposer sur le H score qui est validé chez les adultes (13).

• Maladie de Gaucher

La maladie de Gaucher est une maladie génétique rare à transmission autosomique récessive, due à un déficit enzymatique en glucocérébrosidase entraînant une accumulation de son substrat, le glucosylcéramide, dans les lysosomes des macrophages. Sa prévalence est estimée à environ 1/60 000 habitants. Il existe trois types de maladie de Gaucher, le plus fréquent est le type 1. Sur le plan clinique, elle associe asthénie, splénomégalie et douleurs osseuses. Sur le plan biologique, on note une thrombopénie, une anémie normocytaire et une hyperferritinémie. Le diagnostic repose sur le dosage de l'activité enzymatique de la glucocérébrosidase dans les leucocytes et sur l'analyse du gène GBA1 (14). L'hyperferritinémie est très fréquente (plus de 80 % des cas) (15). Le coefficient de saturation est le plus souvent inférieur à 45 %. Une surcharge hépatique en fer très modérée serait présente chez un tiers des patients (16).

• Hyperthyroïdie

Les études récentes ont inclus des patients avec une maladie de Basedow (17,18) et ont montré que l'hyperferritinémie dépassait rarement 1 000 ng/ml et que le coefficient de saturation était normal (17). Un tiers des patients avec une maladie de Basedow avait une anémie qui était corrélée négativement à la CRP. L'inflammation et l'augmentation de la synthèse de la ferritine semblent être responsables de l'hyperferritinémie chez les patients atteints d'hyperthyroïdie.

Hyperferritinémie dysmétabolique sans surcharge en fer et hépatosidérose dysmétabolique

Il s'agit probablement de la première cause d'hyperferritinémie en consultation d'hépatologie. Sa fréquence a été

estimée à 15 % chez les patients qui avaient un syndrome métabolique selon les critères ATPIII (19). En utilisant les données NANHES III, c'est-à-dire des données en population générale, il a été démontré que l'hyperferritinémie pouvait prédire la survenue d'un diabète (20). Cette augmentation du risque de diabète était observée uniquement chez les patients qui avaient un CST < 45 %. Dans une cohorte coréenne, il a été montré que l'élévation de la ferritine pouvait prédire la survenue d'un syndrome métabolique selon les critères de l'IDF (international diabetes foundation) (21). Ceci veut dire qu'on peut observer une hyperferritinémie avant l'apparition d'un syndrome métabolique complet. Enfin, plusieurs études ont montré qu'il existait un lien entre insulino-résistance et hyperferritinémie dysmétabolique et entre stéatose et hyperferritinémie-dysmétabolique (22). L'hépatosidérose dysmétabolique avec ou sans stéatose a été définie en 1997 par l'équipe de Rennes (23) et associe un ou plusieurs éléments du syndrome métabolique, un coefficient de saturation de la transferrine (CST) < 45 % et une ferritine élevée, supérieure à 1 000 ng/mL chez 10 % des patients (24).

Alcool sans surcharge en fer

La consommation d'alcool est responsable d'une augmentation de la synthèse de la ferritine (25). L'augmentation de la ferritine est observée chez environ la moitié des patients consommateurs excessifs d'alcool (26) et est corrélée à la consommation d'alcool (27). Deux semaines après l'arrêt de l'alcool, la ferritine diminue de 50 % (26).

Syndrome héréditaire hyperferritinémie-cataracte (absence de surcharge en fer)

Le syndrome héréditaire hyperferritinémie-cataracte (SHHC) est une maladie à transmission autosomale dominante. Il associe une hyperferritinémie sans surcharge en fer et une cataracte bilatérale. La fréquence de cette maladie est d'environ 1/200 000 habitants (28). Cette hyperferritinémie est due à une mutation de l'IRE (Iron responsive element) de l'ARNm de la L-ferritine. La ferritine est supérieure à 1 000 ng/ml dans 80 % des cas. La cataracte est présente chez 50 à 100 % des patients.

Maladie de la ferroportine

La ferroportine est la seule molécule connue pour exporter le fer des cellules de l'organisme en particulier au niveau des macrophages, des érythrocytes et des cellules placentaires. Les mutations du gène de la ferroportine, *SLC40A1*, avec perte de fonction sont responsables d'une surcharge en fer essentiellement macrophagique et donc intéresse à la fois le foie, la rate et la moelle osseuse (29). Cette maladie se transmet selon le mode autosomique dominant, atteint les patients de tout âge de 10 à 80 ans, de toutes ethnies, et est responsable d'une surcharge en fer modérée. La plus grosse série a été rapportée par l'équipe rennaise (30). La ferritine était souvent supérieure à 1 000 ng/mL et le coefficient de saturation dans ¾ des cas était normal ou bas. L'IRM peut être utile au diagnostic quand elle montre une surcharge en fer à la fois hépatique, splénique et osseuse. La fibrose sévère est très rare et intéresse moins de 5 % des patients (30,31). Un dosage de la ferritine chez les parents et les frères et sœurs peut être utile au vu du mode de transmission et de la fréquence de la pénétrance du gène (30,31). Le diagnostic de maladie de la ferroportine doit être affirmé par la biologie moléculaire. En raison de la difficulté à distinguer les surcharges en fer d'origine métabolique de la maladie de la ferroportine, il a été récemment proposé un score dénommé score de la ferroportine (**tableau 1**) (32). Un score < 9,5 a une très bonne valeur prédictive négative. Le test génétique ne doit être demandé que chez les patients ayant un score > 9.5.

Tableau 1 : Score de la ferroportine

Variable	Points
Sexe	
Homme	2.5
Femme	0
Age (années)	
≤40	5
41-70	3
>70	0
HTA ou diabète	
Oui	3
Non	0
Charge hépatique en fer (µmoles/g)	
≤96	0
97-160	1.5
161-200	3
>200	4
Ferritine (µg/L)	
<700	0
701-1000	1.5
1001-1500	2.5
>1500	6

Valeur maximale : 20.5
Si le score est supérieur à 9,5, il est utile de demander un test génétique pour rechercher une maladie de la ferroportine

Acéruloplasminémie

L'acéruloplasminémie a été décrite en 1987 par Miyajima *et al.* L'absence de synthèse d'apocéruloplasmine se manifeste par une surcharge en fer de nombreux organes (les noyaux gris centraux, la substance noire, le noyau rouge, le noyau dentelé du cervelet, la rétine, le foie, le pancréas...). La prévalence a été estimée au Japon à 1/2 000 000 habitants. Elle se transmet sur le mode autosomique récessif (33). Le tableau clinique comporte classiquement trois types de manifestations : des manifestations neurologiques (ataxie cérébelleuse, mouvements anormaux, syndrome extrapyramidal, troubles cognitifs ou démence sous-corticale), un diabète et une rétinite pigmentaire (33). Sur le plan biologique, il existe une anémie microcytaire dans 80 % des cas dans la synthèse de la littérature essentiellement japonaise (33). Les deux études non japonaises (34,35) retrouvent une anémie microcytaire dans 60 % des cas, un coefficient de saturation normal ou bas dans 100 % des cas, une ferritine élevée dans 95 % des cas. La céruléoplasmine est soit indosable soit très basse inférieure à 0,10 g/l dans 85 % des cas. La triade clinique classique doit être remplacée par une triade biologique qui permet un diagnostic et un traitement précoces et associe une anémie microcytaire ou normocytaire, un coefficient de saturation normal ou bas et une hyperferritinémie.

Hémochromatoses

Un groupe d'experts s'est récemment réuni à Heidelberg (36,37) et a proposé la définition suivante de l'hémochromatose : affection génétique responsable d'une hyperab-

Tableau 2 : Principales étiologies des hyperferritinémies selon le coefficient de saturation de la transferrine. Les étiologies avec possible surcharge intra hépatique sont en jaune

Coefficient de saturation < 45%		Coefficient de saturation > 45%	
Cytolyse (fréquent)	Hépatique	**Hémochromatose (peu fréquent)**	HFE Non HFE Digénique D'étiologie inconnue
	Musculaire		
Inflammation (fréquent)	Infections		
	Maladie de système (PR, LEAD, Still, Vascularite, SAM)	**Origine hématologique (peu fréquent)**	Hémoglobinopathie (drépanocytose, thalassémie...)
			Anémie hémolytique
	Hémopathie maligne / tumeur solide		Syndrome myélodysplasique
	Insuffisance rénale chronique	**Origine hépatique (hors cytolyse) (fréquent)**	VHB, VHC, VHD Hépatosidérose dysmétabolique Maladie alcoolique du foie avec surcharge
	Hyperthyroïdie		Insuffisance hépatique
	Maladie de Gaucher		Porphyrie cutanée tardive
Hyperferritinémie dysmétabolique et hépatosidérose dysmétabolique (fréquent)		**Cytolyse aiguë (fréquent)**	
Alcool (fréquent)			
Hyperferritinémie-cataracte (très rare)			
Maladie de la ferroportine (très rare)			
Acéruloplasminémie (très rare)			

**, LEAD : lupus érythémateux aigu disséminé, PR : polyarthrite rhumatoïde, SAM : Syndrome d'activation Macrophagique*

sorption digestive du fer pouvant aboutir progressivement à une surcharge en fer et à des complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients (diabète, insuffisance cardiaque, cirrhose et carcinome hépatocellulaire). Le **tableau 2** présente la nouvelle classification des hémochromatoses. Les hémochromatoses sont classées en quatre catégories : HFE (HHFE), non HFE (HNONHFE), digénique (HDIGENIQUE), indéterminée (HIND) (36,37). Trois changements importants y figurent : la disparition des chiffres pour nommer chaque type d'hémochromatose, la disparition du terme hémochromatose juvénile, la disparition de la maladie de la ferroportine. La maladie de la ferroportine n'est pas une hémochromatose. En effet le coefficient de saturation est le plus souvent normal, la surcharge en fer est macrophagique et la tolérance aux saignées peut être mauvaise avec apparition d'une anémie. À l'heure actuelle, l'HHFE est découverte à un stade plus précoce et se rencontre essentiellement dans trois situations : dépistage familial chez un patient asymptomatique, anomalies du bilan du fer ou des transaminases chez un patient asymptomatique, patient symptomatique dans 10 % des cas (38). Un test génétique doit être proposé aux parents de premier degré (frères et sœurs, enfants et parents) des patients atteints d'une HHFE. On peut tester le conjoint quand le couple a au moins deux enfants (39). L'atteinte articulaire et l'élévation des transaminases sont prédictives d'une fibrose sévère (38). Dans les recommandations de l'EASL (37), la fibrose peut être évaluée chez les patients ayant une HHFE par la mesure de l'élasticité hépatique. Cet examen n'a d'intérêt que pour les patients ayant une ferritine > 1 000 ng/mL ou quand il existe une élévation des transaminases (40). Les experts australiens proposent de réaliser des tests biochimiques (APRI et FIB4) (38). Le rôle de C282Y/H63D comme cause d'hémochromatose HFE reste très controversée (Porto 2016). Dans les recommandations américaines, il est conseillé de proposer des saignées aux patients qui ont une ferritine > 1 000 ng/mL et une SHF élevée sans proposer de seuil (41).

Deux revues de la littérature ont été réalisées pour l'hémochromatose SLC40A1 (31,42). Les mutations de la ferroportine avec GOF (gain of function) sont responsables d'une hémochromatose avec augmentation de l'hepcidine. Elle est exceptionnelle. Elle se manifeste par un coefficient de saturation > 60 %, Une ferritine supérieure à 3 000 ng/mL en moyenne et une fibrose modérée à sévère dans 30 % des cas (31).

Surcharges en fer d'origine hépatique

Alcool

Le coefficient de saturation de la transferrine était augmenté dans environ 15 % des cas (43). La ferritine était augmentée chez 80 % des patients (55/69). Environ un tiers des patients avait une charge hépatique en fer supérieure à la normale (44). À côté de l'augmentation de la synthèse de la ferritine, il existe d'autres mécanismes pour expliquer l'augmentation de la ferritine. Le plus important est la diminution de la synthèse de l'hepcidine par le stress oxydatif induit par l'alcool (45) responsable d'une augmentation de l'absorption digestive du fer.

Tableau 3 : Hyperferritinémie et anémie

	Saturation < 45%	Saturation > 45%	Surcharge en fer
Anémie microcytaire	Anémie inflammatoire Atransferritinémie Acéruloplaminémie Mutation DMT-1	 Alpha et béta-thalassémies Myélodysplasie congénitale avec sidéroblastes en couronne (ALAS2, SLC25A38)	Non Oui Oui Oui Oui Oui
Anémie macrocytaire	Hémolyse Carence en B12	 Myélodysplasie avec sidéroblastes en couronne (SF3B1) ou myélodysplasie acquise Anémies hémolytiques corpusculaires Anémies hémolytiques auto-immunes	Non Non Oui Oui Oui
Anémie normocytaire	Hémolyse Maladie de Gaucher	 Insuffisance rénale chronique Drépanocytose Déficit en pyruvate kinase CDA* Aplasie médullaire	Non Non Oui Oui Oui Oui Oui

**congenital dyserythropoietic anemia principalement le type II*

Hépatosidérose dysmétabolique (HSD) sans ou avec stéatose

Le CST est en réalité élevé dans 20 % des cas environ. La ferritine surestime la surcharge en fer. La stéatose est présente chez la moitié des patients ayant une HSD. Les mécanismes de l'hyperferritinémie ne sont pas encore très clairs. Le rôle de la graisse viscérale, de l'insulino-résistance, de l'augmentation de l'hepcidine et du gène HFE semblent essentiels (24).

Hépatites virales chroniques B et C

Dans une série de 205 patients atteints d'hépatite chronique B, 28 % avaient une augmentation du CST, 20 % avaient une augmentation de la ferritine et 35 % avaient une SHF. Les patients qui avaient une surinfection delta avaient plus souvent une hépatosidérose de grade III-IV (46). D'autres mécanismes ont été proposés pour expliquer l'hyperferritinémie comme l'augmentation de l'hepcidine et la cytolyse (47).

Vingt pour cent des patients atteints d'une hépatite C avaient une augmentation du CST, 20 % avaient une augmentation de la ferritine et un tiers avait une SHF (48). Les facteurs associés de manière indépendante à la SHF étaient la consommation d'alcool et les mutations HFE. Les autres mécanismes proposés sont la baisse de l'hepcidine sérique et la cytolyse (47).

Insuffisance hépatique

Plusieurs équipes ont montré que les patients qui avaient une cirrhose avec insuffisance hépatique avaient dans un tiers des cas un profil du bilan du fer compatible avec le diagnostic d'hémochromatose (CST > 62 % et augmentation de la ferritine). Actuellement, la recherche de la mutation C282Y permet facilement de résoudre les problèmes de diagnostic différentiel sans recourir au rapport charge hépatique en fer/âge (49).

Porphyrie cutanée tardive

Il s'agit de la porphyrie la plus fréquente (50) avec une prévalence estimée à 10/100 000 hab. Elle est due à une inhibition de l'uroporphyrinogène décarboxylase (UROD). Le fer joue un rôle essentiel dans la pathogénie. Les facteurs qui favorisent l'expression de cette maladie sont multiples : le VHC, le VIH, la consommation d'alcool, la consommation de tabac, l'utilisation d'estrogènes (chez les femmes), une mutation de l'UROD et une mutation du gène HFE. Le diagnostic est évoqué chez un adulte de plus de 40 ans ayant une fragilité cutanée puis des lésions bulleuses dans les zones exposées au soleil (dos des mains en particulier). Le coefficient de saturation de la transferrine est augmenté une fois sur 2 et la ferritine peut être normale ou augmentée (51). Le diagnostic repose sur l'augmentation des uroporphyrines dans les urines. Le traitement repose sur les saignées et la chloroquine.

Surcharges en fer secondaires à une maladie hématologique

De nombreuses anémies acquises ou constitutionnelles peuvent être responsables d'une surcharge en fer (**tableau 3**). Un ou plusieurs mécanismes peuvent expliquer la surcharge en fer observée : l'érythropoïèse inefficace dû à un avortement intramédullaire, l'hémolyse et les transfusions (52,53). L'érythropoïèse inefficace est en cause par exemple dans la surcharge en fer des thalassémies non dépendantes des transfusions. Les principales causes d'anémies acquises avec surcharge en fer sont : les myélodysplasies avec sidéroblastes en couronne (54) et les aplasies médullaires idiopathiques. Les principales causes d'anémies constitutionnelles avec surcharges en fer sont : les thalassémies et la drépanocytose. On détaillera ici uniquement les syndromes myélodysplasiques.

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont dus à une anomalie clonale de la cellule souche hématopoïétique. La prévalence dans la population générale est d'environ 1/100 000 habitants. Sa fréquence est mutipliée par au moins 50 après 70 ans. Les SMD avec sidéroblastes en couronne (54) sont des anémies sidéroblastiques acquises avec une surcharge en fer qui atteignent le plus souvent des sujets âgés de plus de 70 ans. Elles sont responsables d'une

anémie macrocytaire arégénérative ou d'une pancytopénie avec une moelle riche en érythroblastes et la présence de plus 15 % de sidéroblastes en couronne. Le diagnostic repose sur la ponction de moelle qui met en évidence la dysplasie et recherche les blastes. La biopsie de moelle évalue la richesse de la moelle, la fibrose et les anomalies cytogénétiques. Une mutation du facteur d'épissage SF3B1 est retrouvée dans 80 % des anémies sidéroblastiques acquises. Les anémies sidéroblastiques congénitales avec surcharge en fer sont très rares (55).

Évaluation de la charge hépatique en fer

La charge hépatique en fer peut être évaluée grâce à une biopsie hépatique ou une IRM. En raison du caractère invasif de la ponction biopsie hépatique, on utilise beaucoup plus souvent la quantification du fer par IRM. Trois méthodes différentes sont disponibles : la première utilise une séquence en écho de gradient et compare l'intensité du signal du foie à celle des muscles para-vertébraux, la deuxième utilise la relaxométrie avec une séquence en écho de spin (T2 et R2 = 1 000/T2), la troisième utilise la relaxométrie en écho de gradient (T2* et R2* = 1 000/T2*) (56,57). En 2017, Gandon *et al*. ont proposé d'utiliser le R2* pour quantifier la CHF (charge hépatique en fer) et de le coupler au calcul de la graisse hépatique par mesure de la densité du proton (MRQuantif). Là encore, il existe un logiciel gratuit disponible sur le site de l'université de Rennes pour calculer la CHF (56). L'importance de la CHF peut être classée en cinq catégories : 1 à 2N (N = 36 µmoles/g), 2 à 3N, 3 à 4N, 4 à 8N et > 8N (56). On considère qu'une SHF est significative lorsqu'elle est > 100 µmol/g où supérieure à 3N. L'IRM permet le suivi sous traitement. Il a été montré que la charge hépatique en fer était corrélée au stock en fer de l'organisme (58). La CHF est donc utilisée pour suivre l'efficacité d'un traitement chélateur, de

Tableau 4 : Bilan étiologique de première intention d'une hyper-ferritinémie

INTERROGATOIRE	
Antécédents familiaux	**Hyperferritinémie, cataracte, saignée**
Antécédents personnels	Chirurgie de la cataracte jeune
	Syndrome métabolique
	Historique du poids : actuel et maximal, taille, IMC
	Consommation d'alcool actuelle ou passée : AUDIT-C
	Maladie hépatique (alcool, virus, NAFLD)
	Insuffisance rénale avancée
	Maladie hématologique, transfusions multiples
Activité physique	Exercice sportif intense (musculation, course de fond…)
Signes fonctionnels	Arthralgie, troubles de la libido, aménorrhée,
Traitement	Fer oral, IV, compléments alimentaires
EXAMEN CLINIQUE	
Poids taille IMC tour de taille	
Mélanodermie, hypogonadisme	
Signe d'insuffisance hépatocellulaire ou d'hypertension portale	
Signe d'hémopathie/ néoplasie	
EXAMENS DE PREMIÈRE INTENTION **Coefficient de saturation de la transferrine répété à deux reprises**	
CST < 45%	**CST > 45%**
NFS, réticulocytes	NFS plaquettes
TSH TP, ASAT ALAT GGT PAL, bilirubine, FIB4 Glycémie, insulinémie à jeun, EAL, créatinine, EPP Sérologies VHC, VHB, VIH CRP (syndrome inflammatoire) Haptoglobine, LDH (hémolyse) CPK (myolyse) Echographie hépatique Elastographie hépatique avec éventuellement CAP	**Mutation HFE C282Y** TP, ASAT ALAT GGT PAL, bilirubine, FIB4 Glycémie, insulinémie à jeun, EAL, créatinine, EPP Sérologies VHC, VHB, VIH Haptoglobine, LDH (hémolyse) Echographie hépatique Elastographie hépatique avec éventuellement CAP

même que le T2* cardiaque en particulier dans les surcharges en fer de la thalassémie dépendante des transfusions (59). Les indications de l'IRM sont assez bien définies pour les surcharges en fer hématologiques. Les indications de l'IRM des surcharges non hématologiques ne sont pas encore très clairement définies. Il semblerait qu'une valeur de la ferritine supérieure à 500 ng/mL serait une bonne indication d'IRM dans les NAFLD. Il nous semble qu'une valeur de ferritine supérieure à 1 000 ng/mL pourrait également être discutée chez les patients ayant un coefficient de saturation de la transferrine < 45 % comme le suggèrent les recommandations anglaises (60).

Conduite à tenir devant une hyperferritinémie

L'hyperferritinémie est une cause extrêmement fréquente de consultation en hématologie, médecine interne et hépato-gastroentérologie. Une bonne connaissance du contexte clinique, des antécédents familiaux et personnels du patient, des toxiques consommés, des étiologies des hyperferritinémies (**tableau 2**) et un bilan de débrouillage (**tableau 4**) permettent dans 95 % des cas d'arriver à un diagnostic précis.

Trois paramètres sont fondamentaux dans cette démarche : la valeur du coefficient de saturation (inférieure ou supérieure à 45 %), de la ferritine (inférieure ou supérieure à 1 000 ng/mL) et la fréquence de chaque pathologie. Dans le tableau 2, la valeur du coefficient de saturation de chaque étiologie est précisée ainsi que la fréquence estimée des différentes étiologies vues en consultation d'hépatologie. Les données en population générale sont inexistantes. Il est classique de dire que les causes les plus fréquentes d'hyperferritinémie en milieu hépatologique sont l'alcool, l'inflammation, l'hyperferritinémie dysmétabolique (hyperF dysmétabolique), la cytolyse et les hépatopathies chroniques. Il est probable que l'hyperF dysmétabolique soit la première cause en milieu hépatologique. Quand le coefficient de saturation est normal et la ferritine est inférieure à 1 000 ng/mL, il faut proposer un arrêt de la consommation d'alcool, une prise en charge par une diététicienne et encourager le patient à pratiquer une activité physique régulière. Si la ferritine est supérieure à 1 000 ng/mL, une IRM pour mesure de la charge hépatique en fer (60) et de la graisse hépatique est nécessaire (MRQuantif). Si l'IRM montre une CHF normale, il faut rechercher une mutation du FTL (FerriTin Light chain). S'il existe une SHF, il faudra rechercher une maladie de la ferroportine (calcul du score de la ferroportine, recherche à l'IRM d'une surcharge en fer de la rate et des vertèbres) et une acéruloplasminémie (dosage de la céruloplasmine). L'avis du réseau du CRFer est indispensable dans les cas difficiles (**figure 1**).

Quand on suspecte une hémochromatose (cs > 45 % à 2 reprises et ferritine augmentée), il faut demander une recherche de la mutation C282Y. Si le patient est C282Y homozygote, le patient a une hémochromatose HFE. La recherche d'une hémochromatose non-HFE nécessite la recherche d'un panel de gènes. L'aide du réseau CNfer est indispensable.

Pour les surcharges en fer d'origine hématologique, les signes d'appel les plus importants sont : l'anémie et la nécessité de transfuser régulièrement. Il

Figure 1 : Conduite à tenir devant un coefficient de saturation de la transferrine < 45 % et une hyperferritinémie

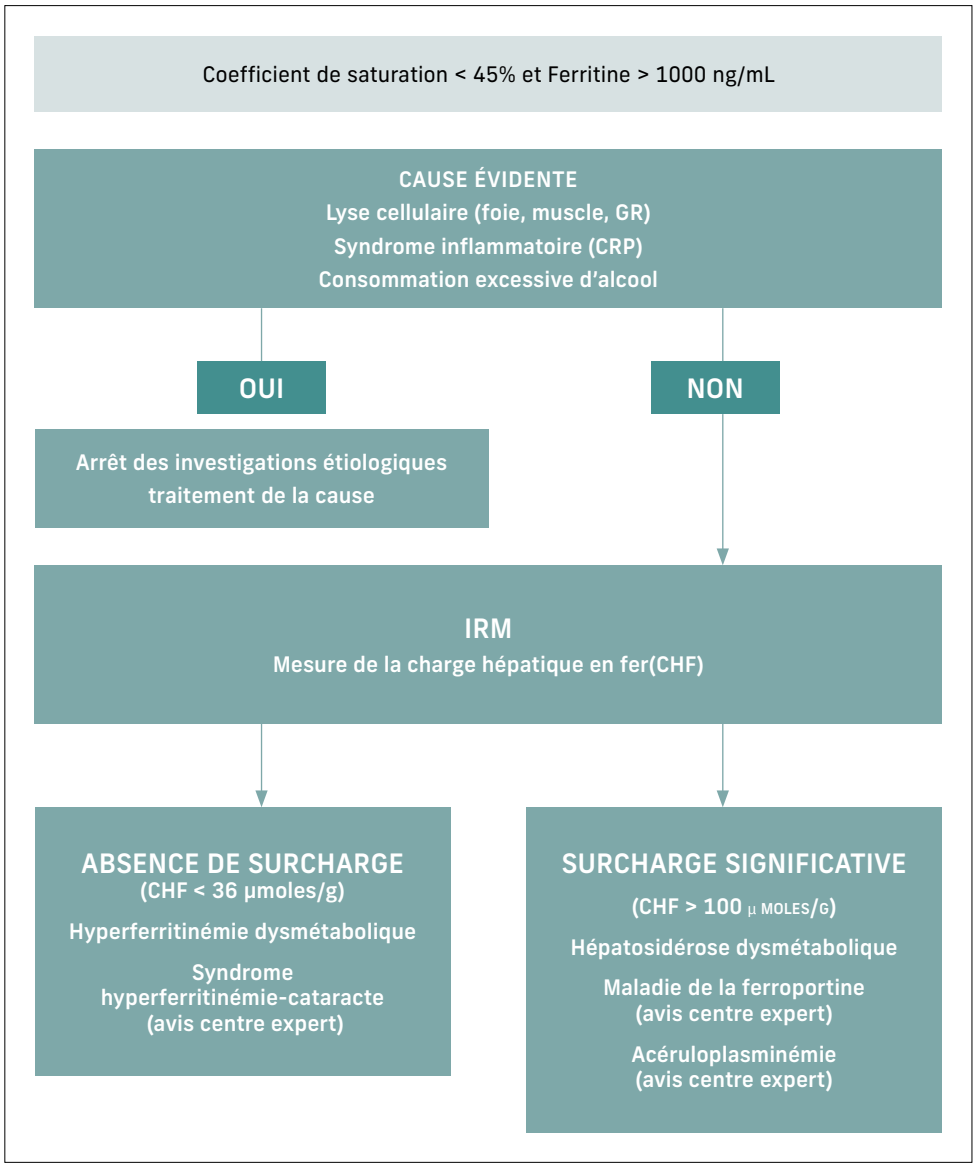
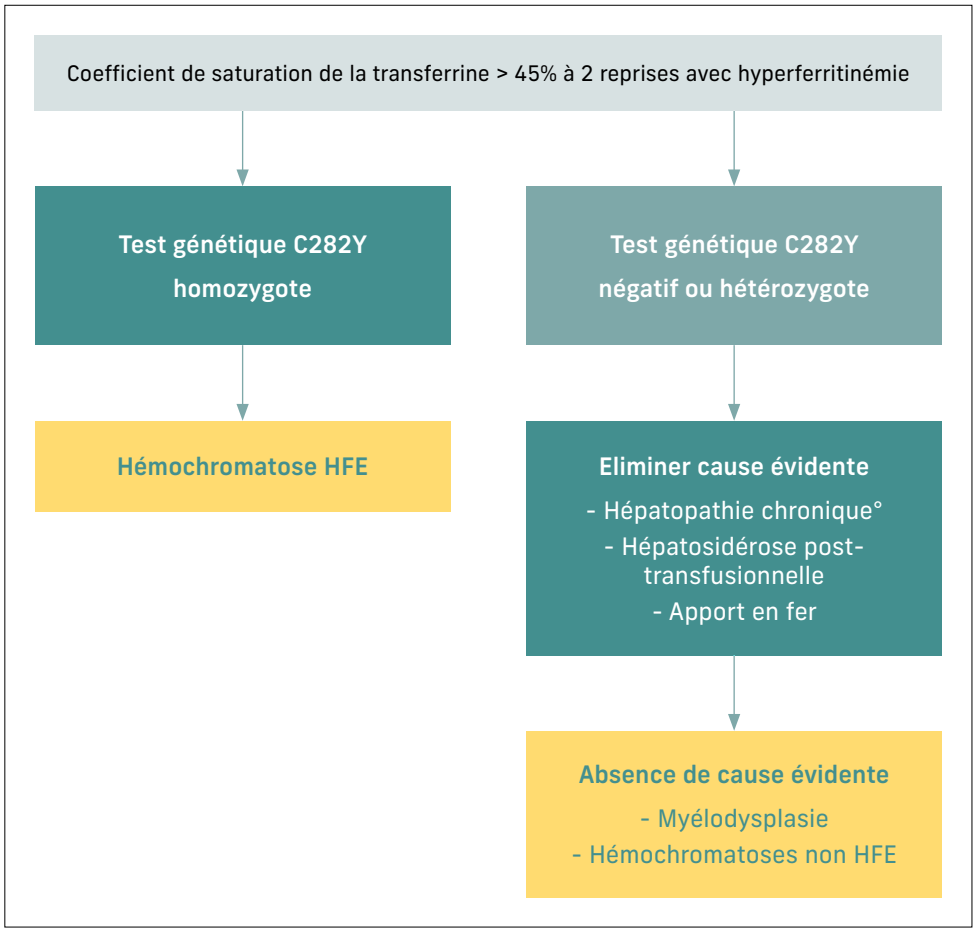


Figure 2 : Conduite à tenir devant un coefficient de saturation de la transferrine > 45 % et une hyperferritinémie



° hépatite virale chronique B, C, D, hépatopathie alcoolique, hépatosidérose dysmétabolique, cirrhose avec insuffisance hépatique, porphyrie cutanée tardive

faut évoquer en premier la myélodysplasie acquise, l'anémie est le plus souvent macrocytaire arégénérative (**figure 2**).

Traitement des surcharges en fer

L'objectif du traitement est de prévenir les complications liées aux surcharges d'organes et améliorer la qualité de vie. La diminution des apports en fer pour prévenir ou traiter la surcharge n'est pas recommandée par l'EASL (37). Les saignées restent le traitement de référence des surcharges en fer non hématologiques hors anémie, notamment pour l'hémochromatose (37). À ce jour aucune étude de qualité suffisante n'a montré l'intérêt du traitement par saignées des patients atteints d'une hépatopathie chronique et d'hépatosidérose. Pour l'hémochromatose, l'objectif est un taux de ferritinémie normale basse à 50-100 µg/L sans anémie avec une bonne tolérance clinique. Le traitement médicamenteux chélateur est indiqué en cas de contre-indication aux saignées en cas d'hémochromatose, d'anémies avec surcharge en fer ou en prophylaxie primaire de la surcharge en fer post-transfusionnelle en cas de maladie hématologique. Sa tolérance est cependant moyenne. Trois molécules sont actuellement disponibles : Deferoxamine (DFO), Deferasirox (DFX) et Deferiprone (DFP) (61-64). Les deux objectifs du traitement chélateur sont de faire baisser rapidement le fer non lié à la transferrine, dont la toxicité a été soulignée par de multiples études, et de réduire progressivement les stocks de fer tissulaire en particulier hépatique et cardiaque. Le **tableau 5** résume les principales indications, modalités d'administration et les principaux effets secondaires de ces trois produits.

Conclusion

L'hyperferritinémie est une des principales causes de consultation en hépatologie. Un bilan étiologique de débrouillage avec le coefficient de saturation de la transferrine permet d'identifier facilement les principales causes, dominées par l'hyperferritinémie liée au syndrome métabolique. Lorsque le coefficient de saturation est supérieur à 45 % une hémochromatose HFE doit être suspectée et une mutation homozygote C282Y doit être recherchée. Lorsque le diagnostic est incertain et la ferritine supérieure à 1 000 µg/l, l'IRM est l'examen de référence permettant d'affirmer l'existence d'une surcharge en fer et/ou en graisse. Les autres causes d'hyperferritinémie doivent être connues afin de ne pas méconnaitre un diagnostic comme la maladie de la ferroportine dont le diagnostic devient désormais plus facile avec l'utilisation du score de la ferroportine. En cas d'anémie, une cause hématologique doit être recherchée. La phlébotomie thérapeutique reste le traitement de référence de l'hémochromatose HFE avec l'objectif de maintenir une ferritinémie entre 50 et 100 µg/L. Ce traitement n'est cependant pas recommandé en cas d'hépatosidérose métabolique.

Bibliographie

1. Sandnes M, Ulvik RJ, Vorland M, *et al.* Hyperferritinemia-A Clinical Overview. J Clin Med. 2021;10:2008.
2. Beaumont C, Karim Z. [Iron metabolism: State of the art]. Rev Med Interne. 2013;34:17-25.
3. Jenkitkasemwong S, Wang CY, Coffey R, Zhang W, Chan A, Biel T, *et al.* D. SLC39A14 Is Required for the Development of Hepatocellular Iron Overload in Murine Models of Hereditary Hemochromatosis. Cell Metab. 2015;22:138-50.
4. Cabantchik ZI, Breuer W, Zanninelli G, Cianciulli P. LPI-labile plasma iron in iron overload. Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18:277-87.

Tableau 5 : Propriétés des trois chélateurs du fer

	Deferoxamine	Deferiprone	Deferasirox
AMM pour la surcharge en fer	1997	1999	2006
Nom commercial	Desferal®	Ferriprox®	Exjade®
Demi-vie	20 min	2 à 3 h	8-16h
Dose recommandée	30 à 60 mg/kg/j	75-100 mg/kg/j en 3 prises	14-28 mg/kg/j en 1 prise
Voie d'administration	Sous cutanée ou IV	Per os (comprimés ou liquide)	Per os (comprimés pelliculés)
Voie d'élimination	Urinaire (50%) et fécale (50%)	Urinaire 90%	Fécale 85%
Indications	- Hémosidérose secondaire - Hémochromatose non curable par saignées.	- Thalassémie dépendante des transfusions (TDT) lorsque le traitement chélateur en cours est contre-indiqué ou inadapté - TDT avec atteinte cardiaque	- TDT - Traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté - Thalassémie non dépendante des transfusions
Principales contre-indications	- Insuffisance rénale sévère non dialysée - Infection bactérienne non traitée - Grossesse	- Grossesse	- Clairance de la créatinine < 60 ml/min - Grossesse
Effet sur la SHF	+++	+++	+++
Effet sur SCF	+	+++	++
Effet sur la SPF	+	+	+
Effet sur la SEF	+	++	+
Principaux effets secondaires dont la fréquence > 5%	- Retard de croissance - Réaction au point de ponction - Allergie	- Troubles digestifs - Douleurs articulaires - Augmentation des transaminases - Neutropénie - Couleur brunâtre des urines	- Troubles digestifs - Rash - Cytolyse - Augmentation de la créatinine
Effet secondaire rare mais grave ou justifiant d'une surveillance spécifique	Ototoxicité Toxicité rétinienne	- Agranulocytose (0.8 % chez les hommes et 2.4 % chez les femmes) - Déficit en zinc chez les diabétiques	- Insuffisance rénale - Tubulopathie de type Fanconi - Perte d'audition - Cataracte
Coût annuel en euros	6 300	6 200	26 000
Fréquence des arrêts pour effet secondaire	4 %	5 %	6 %

**SHF : surcharge hépatique en fer, SCF : surcharge cardiaque en fer, SPF : surcharge pancréatique en fer, SEF : surcharge endocrinienne en fer en particulier hypophysaire.*

5. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. Nat Genet. 2014;46:678-84.
6. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and Iron in Health and Disease. Annu Rev Med. 2023;74:261-77.
7. Donker AE, Raymakers RA, Vlasveld LT, van Barneveld T, Terink R, Dors N, *et al*. Practice guidelines for the diagnosis and management of microcytic anemias due to genetic disorders of iron metabolism or heme synthesis. Blood. 2014;123:3873-86
8. Lorcerie B, Audia S, Samson M, *et al*. Cytolyse sans surcharge en fer. Diagnosis of hyperferritinemia in routine clinical practice. Presse Med. 2017;46:e329-38.
9. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. Blood. 2019;133:40-50.
10. Majoni SW, Lawton PD, Rathnayake G, *et al*. Narrative Review of Hyperferritinemia, Iron Deficiency, and the Challenges of Managing Anemia in Aboriginal and Torres Strait Islander Australians With CKD. Kidney Int Rep. 2020;6:501-12.
11. Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, *et al*. Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis-stimulating agents: a MRI study. Am J Med. 2012;125:991-9.e1.
12. Ramírez-Carmona W, Díaz-Fabregat B, Yuri Yoshigae A, *et al*. Are Serum Ferritin Levels a Reliable Cancer Biomarker? A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutr Cancer. 2022;74:1917-26.
13. Ruscitti P, Di Cola I, Di Muzio C, *et al*. Expanding the spectrum of the hyperferritinemic syndrome, from pathogenic mechanisms to clinical observations, and therapeutic implications. Autoimmun Rev. 2022;21:103114.

14. Nguyen Y, Stirnemann J, Belmatoug N. Gaucher disease: A review. Rev Med Interne. 2019;40:313-22.

15. Lorenz F, Pawłowicz E, Klimkowska M, *et al.* Ferritinemia and serum inflammatory cytokines in Swedish adults with Gaucher disease type 1. Blood Cells Mol Dis. 2018;68:35-42.

16. Bohte AE, van Dussen L, Akkerman EM, *et al.* Liver fibrosis in type I Gaucher disease: magnetic resonance imaging, transient elastography and parameters of iron storage. PLoS One. 2013;8:e57507.

17. Fischli S, von Wyl V, Trummler M, *et al*. Iron metabolism in patients with Graves' hyperthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2017;87:609-16.

18. Krygier A, Szczepanek-Parulska E, Filipowicz D, *et al*. Changes in serum hepcidin according to thyrometabolic status in patients with Graves' disease Endocr Connect. 2020;9:234-42.

19. Bozzini C, Girelli D, Olivieri O, *et al*. Prevalence of body iron excess in the metabolic syndrome. Diabetes Care. 2005;28:2061-3.

20. Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. Diabetes Care. 1999;22:1978-83.

21. Park SK, Ryoo JH, Kim MG, Shin JY. Association of serum ferritin and the development of metabolic syndrome in middle-aged Korean men: a 5-year follow-up study. Diabetes Care. 2012;35:2521-6.

22. Brudevold R, Hole T, Hammerstrøm J. Hyperferritinemia is associated with insulin resistance and fatty liver in patients without iron overload. PLoS One. 2008;3:e3547.

23. Moirand R, Mortaji AM, Loréal O, *et al*. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. Lancet. 1997;349:95-7.

24. Rametta R, Fracanzani AL, Fargion S, *et al*. Dysmetabolic Hyperferritinemia and Dysmetabolic Iron Overload Syndrome (DIOS): Two Related Conditions or Different Entities? Curr Pharm Des. 2020;26:1025-35.

25. Moirand R, Kerdavid F, Loréal O, *et al*. Regulation of ferritin expression by alcohol in a human hepatoblastoma cell line and in rat hepatocyte cultures. J Hepatol. 1995 Oct;23:431-9.

26. Bell H, Skinningsrud A, Raknerud N, Try K. Serum ferritin and transferrin saturation in patients with chronic alcoholic and non-alcoholic liver diseases. J Intern Med. 1994 Sep;236(3):315-22.

27. Leggett BA, Brown NN, Bryant SJ, *et al*. Factors affecting the concentrations of ferritin in serum in a healthy Australian population. Clin Chem. 1990;36:1350-5.

28. Craig JE, Clark JB, McLeod JL, *et al.* Hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome: prevalence, lens morphology, spectrum of mutations, and clinical presentations. Arch Ophthalmol. 2003;121:1753-61.

29. Rishi G, Subramaniam VN. Biology of the iron efflux transporter, ferroportin. Adv Protein Chem Struct Biol. 2021;123:1-16.

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

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

32. Landemaine A, Hamdi-Roze H, Cunat S, *et al.* A simple clinical score to promote and enhance ferroportin disease screening. J Hepatol. 2022;76:568-76.

33. Miyajima H, Hosoi Y. Aceruloplasminemia. 2003 Aug 12 [updated 2018 Sep 27]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, *et al*. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.

34. Pelucchi S, Mariani R, Ravasi G, *et al*. Phenotypic heterogeneity in seven Italian cases of aceruloplasminemia. Parkinsonism Relat Disord. 2018;51:36-42.

35. Vila Cuenca M, Marchi G, Barqué A, *et al*. Genetic and Clinical Heterogeneity in Thirteen New Cases with Aceruloplasminemia. Atypical Anemia as a Clue for an Early Diagnosis. Int J Mol Sci. 2020;21:2374.

36. Girelli D, Busti F, Brissot P, *et al.* Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. Blood. 2022;139:3018-29.

37. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. J Hepatol. 2022;77:479-502.

38. Olynyk JK, Ramm GA. Hemochromatosis. N Engl J Med. 2022;387:2159-70.

39. Porto G, Brissot P, Swinkels DW, *et al.* EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH). Eur J Hum Genet. 2016;24:479-95.

40. Fitzsimons EJ, Cullis JO, Thomas DW, *et al.* British Society for Haematology. Diagnosis and therapy of genetic haemochromatosis (review and 2017 update). Br J Haematol. 2018;181:293-303.

41. Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. Am J Gastroenterol. 2019;114:1202-18.

42. Zhang W, Lv T, Huang J, Ou X. Type 4B hereditary hemochromatosis associated with a novel mutation in the SLC40A1 gene: A case report and a review of the literature. Medicine 2017;96:e8064.

43. Bell H, Skinningsrud A, Raknerud N, Try K. Serum ferritin and transferrin saturation in patients with chronic alcoholic and non-alcoholic liver diseases. J Intern Med. 1994;236:315-22.

44. Chapman RW, Morgan MY, Laulicht M, *et al.* Hepatic iron stores and markers of iron overload in alcoholics and patients with idiopathic hemochromatosis. Dig Dis Sci. 1982;27:909-16.

45. Harrison-Findik DD, Schafer D, Klein E, *et al*. Alcohol metabolism-mediated oxidative stress down-regulates hepcidin transcription and leads to increased duodenal iron transporter expression. J Biol Chem. 2006;281:22974-82.

46. Sebastiani G, Tempesta D, Alberti A. Hepatic iron overload is common in chronic hepatitis B and is more severe in patients coinfected with hepatitis D virus. J Viral Hepat. 2012;19:e170-6.

47. Czaja AJ. Review article: iron disturbances in chronic liver diseases other than haemochromatosis - pathogenic, prognostic, and therapeutic implications. Aliment Pharmacol Ther. 2019;49:681-701.

48. Valenti L, Pulixi EA, Arosio P, *et al*. Relative contribution of iron genes, dysmetabolism and hepatitis C virus (HCV) in the pathogenesis of altered iron regulation in HCV chronic hepatitis. Haematologica. 2007;92:1037-42.

49. Cotler SJ, Bronner MP, Press RD, *et al.* End-stage liver disease without hemochromatosis associated with elevated hepatic iron index. J Hepatol. 1998;29:257-62.

50. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. N Engl J Med. 2017;377:862-72.

51. Skowron F, Bérard F, Grézard P, Wolf F, Morel Y, Perrot H. [Role of the hemochromatosis gene in prophyria cutanea tarda. Prospective study of 56 cases]. Ann Dermatol Venereol. 2001;128:600-4.

52. Allali S, de Montalembert M, Brousse V, *et al.* Management of iron overload in hemoglobinopathies. Transfus Clin Biol. 2017;24:223-6.

53. Cazzola M. Ineffective erythropoiesis and its treatment. Blood. 2022;139:2460-70.

54. Cazzola M. Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med. 2020;383:1358-74.

55. Abu-Zeinah G, DeSancho MT. Understanding Sideroblastic Anemia: An Overview of Genetics, Epidemiology, Pathophysiology and Current Therapeutic Options. J Blood Med. 2020;11:305-18.

56. Henninger B, Alustiza J, Garbowski M, Gandon Y. Practical guide to quantification of hepatic iron with MRI. Eur Radiol. 2020;30:383-93.

57. Labranche R, Gilbert G, Cerny M, *et al.* Liver Iron Quantification with MR Imaging: A Primer for Radiologists. Radiographics. 2018;38:392-412.

58. Paisant A, d'Assignies G, Bannier E, *et al*. MRI for the measurement of liver iron content, and for the diagnosis and follow-up of iron overload disorders. Presse Med. 2017;46:e279-e287.

59. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, *et al*. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. N Engl J Med. 2000;343:327-31.

60. Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ, Tsochatzis E, Thomas DW; British Society for Haematology. Investigation and management of a raised serum ferritin. Br J Haematol. 2018;181:331-40.

61. Hider RC, Hoffbrand AV. The Role of Deferiprone in Iron Chelation. N Engl J Med. 2018;379:2140-50.

62. Pinto VM, Forni GL. Management of Iron Overload in Beta-Thalassemia Patients: Clinical Practice Update Based on Case Series. Int J Mol Sci. 2020;21:8771.

63. Palumbo GA, Galimberti S, Barcellini W, *et al*. From Biology to Clinical Practice: Iron Chelation Therapy With Deferasirox. Front Oncol. 2021;11:752192.

64. Shah FT, Porter JB, Sadasivam N, *et al*. Guidelines for the monitoring and management of iron overload in patients with haemoglobinopathies and rare anaemias. Br J Haematol. 2022;196:336-50.

ABRÉVIATIONS

CHF : charge hépatique en fer

ERFE : érythroferrone

FTL : FerriTin Light chain

IDF : international diabetes foundation

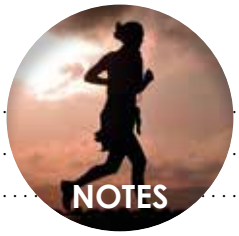
NTBI : non transferrin bound iron

SHF : surcharge hépatique en fer

5

Les cinq points forts

- Devant une hyperferritinémie, l'orientation diagnostique repose sur la connaissance des étiologies fréquentes et le dosage du coefficient de saturation de la transferrine.
- L'hyperferritinémie d'origine dysmétabolique est la première cause d'hyperferritinémie et peut précéder l'apparition du syndrome métabolique.
- En cas de coefficient de saturation de la transferrine supérieur à 45 % à deux reprises, la recherche d'une mutation C282Y du gène HFE est nécessaire. En l'absence d'homozygotie mais avec une surcharge en fer confirmée, la recherche d'une cause génétique rare doit être faite en collaboration avec un centre expert.
- L'IRM est l'examen de référence pour la quantification du fer intra hépatique et doit être réalisée en cas d'hyperferritinémie > 1 000 µg/l à coefficient de saturation normal ou en cas d'hyperferritinémie à coefficient de saturation > 45 % si l'hémochromatose HFE a été éliminée.
- Les saignées sont le traitement de référence de l'hémochromatose HFE et ne sont pas indiquées en cas d'hépatosidérose dysmétabolique, quel que soit le taux de ferritine.


NOTES

ENDOSCOPIE

ENDOSCOPIE

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 endoscopique des lésions sous-muqueuses œsogastriques

Pierre H. DEPREZ (Bruxelles)

Question 1

1 seule réponse exacte

Les recommandations de la Société européenne d'Endoscopie de recourir au diagnostic histologique par endoscopie des tumeurs sous-muqueuses concernent les :

- ❍ A. Lésions évoquant une GIST
- ❍ B. Lésions ayant une taille de 10 à 20 mm
- ❍ C. Lésions dont on envisage un suivi sans traitement
- ❍ D. Tumeurs hémorragiques

Question 2

1 seule réponse exacte

La surveillance des lésions sous-muqueuses est conseillée pour :

- ❍ A. Les lésions symptomatiques, de diagnostic indéterminé, de moins de 20 mm
- ❍ B. Les lésions asymptomatiques, de diagnostic indéterminé, de moins de 20 mm
- ❍ C. Les lésions avec ou sans facteur de risque en échoendoscopie de plus de 20 mm
- ❍ D. Les lipomes, tumeurs d'Abrikossof et schwannomes quelle que soit leur taille

Question 3

1 seule réponse exacte

La résection des tumeurs sous-muqueuses gastriques est :

- ❍ A. Recommandée par voie endoscopique pour les GIST quelle que soit leur taille
- ❍ B. Recommandée pour les GIST de moins de 20 mm
- ❍ C. Recommandée par voie endoscopique ou chirurgicale pour les GIST prouvées histologiquement de > 20 mm
- ❍ D. Recommandée pour les tumeurs de diagnostic indéterminé à visée diagnostique

→ Hémorragie digestive basse aiguë : diagnostic et traitement

Marine CAMUS (Paris)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quelle technique d'hémostase peut-on utiliser pour cette lésion ?

- ❍ A. Ligature élastique
- ❍ B. Coagulation bipolaire
- ❍ C. Over-the-scope clip (OTSC)
- ❍ D. Through-the-scope clip (TTS)
- ❍ E. Toutes les techniques décrites ci-dessus sont possibles

Question 2

1 seule réponse exacte

Quel est le score de gravité le plus utile dans l'hémorragie digestive basse ?

- ❍ A. NOBLADS
- ❍ B. Oakland
- ❍ C. Blatchford
- ❍ D. AIMS65
- ❍ E. Charlson Comorbidity Index

Question 3

1 seule réponse exacte

L'hémorragie digestive basse :

- ❍ A. Cède spontanément dans 20 % des cas
- ❍ B. Le score de Blatchford est le score de gravité à utiliser à l'admission du patient
- ❍ C. La récidive hémorragique est rarissime
- ❍ D. L'hémorragie diverticulaire est la première cause d'hémorragie digestive basse
- ❍ E. La mortalité des hémorragies digestives basses est comprise entre 5 et 10 %

→ Cholangiocarcinome hilaire : quelle prise en charge endoscopique ?

Benoît BORDAÇAHAR (Saint-Gratien)

Question 1

1 seule réponse exacte

Concernant le bilan pré-thérapeutique du cholangiocarcinome périhilaire :

- ❍ A. Une IRM hépatique avec séquences de cholangio-IRM est indispensable
- ❍ B. Une évaluation cholangiographique par CPRE est indispensable
- ❍ C. Le bilan morphologique est idéalement réalisé après le drainage biliaire
- ❍ D. L'obtention d'une preuve anatomopathologique est indispensable pour valider la prise en charge chirurgicale
- ❍ E. L'écho-endoscopie est l'examen de référence pour déterminer l'atteinte vasculaire

Question 2

1 seule réponse exacte

Concernant le drainage biliaire du cholangiocarcinome périhilaire :

- ❍ A. Le drainage percutané transhépatique est supérieur au drainage endoscopique
- ❍ B. En cas de drainage pré-opératoire, l'utilisation de prothèse métallique non couverte est recommandée
- ❍ C. Un drainage biliaire pré-opératoire est nécessaire avant hépatectomie droite
- ❍ D. En cas de prise en charge palliative, le drainage biliaire n'est pas recommandé
- ❍ E. Un drainage biliaire bilatéral est indispensable quelle que soit l'extension tumorale

Question 3

1 seule réponse exacte

Concernant le traitement du cholangiocarcinome périhilaire :

- ❍ A. Une résection de la voie biliaire principale et de la convergence biliaire supérieure sans hépatectomie est souvent suffisante
- ❍ B. Le volume de foie restant n'est jamais une contre-indication opératoire
- ❍ C. Une chimiothérapie néo-adjuvante est indispensable
- ❍ D. La survie globale tout stade confondu est supérieure à 70 %
- ❍ E. L'exérèse chirurgicale avec marges saines R0 et la transplantation hépatique constituent les seuls traitements curatifs

→ Ponction sous échoendoscopie des masses solides du pancréas : les clés du succès

Laurent PALAZZO (Paris)

Question 1

1 seule réponse fausse

Parmi ces 5 assertions, concernant les prélèvements guidés par échoendoscopie (EE) avec les aiguilles d'aspiration (FNA) des masses solides pancréatiques :

- ❍ A. La ponction sous EE des masses solides pancréatiques est devenue l'examen de référence pour en obtenir le diagnostic
- ❍ B. La spécificité pour le diagnostic d'adénocarcinome pancréatique est très élevée mais imparfaite
- ❍ C. La sensibilité pour le diagnostic d'adénocarcinome pancréatique est en moyenne de 87 %
- ❍ D. L'analyse cytologique immédiate en salle (ROSE) n'améliore pas la précision diagnostique de l'adénocarcinome pancréatique
- ❍ E. La valeur prédictive négative d'une ponction sous EE pour le diagnostic d'adénocarcinome avec une aiguille d'aspiration est supérieure à 80 % en moyenne

Question 2

1 seule réponse fausse

Parmi les résultats concernant les prélèvements biopsiques avec les aiguilles coupantes (FNB) des masses solides pancréatiques, une assertion est fausse :

- ❍ A. Les aiguilles coupantes de 2e génération ont démontré leur supériorité sur les aiguilles d'aspiration
- ❍ B. Les aiguilles coupantes de 2e génération de 22 G sont les seules à utiliser
- ❍ C. La quantité de matériel histologique obtenu avec ces aiguilles est supérieure
- ❍ D. L'analyse cytologique immédiate en salle (ROSE) ne rajoute rien au recueil réalisé avec une aiguille coupante de 2e génération
- ❍ E. Les aiguilles coupantes de 2e génération génèrent plus de complications que les autres aiguilles

Question 3

1 seule réponse fausse

Parmi ces situations de ponction sous EE des masses solides pancréatiques, une assertion est fausse :

- ❍ A. Une petite tumeur de l'isthme pancréatique est facile à biopsier
- ❍ B. Le crochet pancréatique est difficile à biopsier en cas de tumeur fixée sténosant le deuxième duodénum
- ❍ C. Il faut toujours utiliser la technique du retrait progressif du stylet (*slow-pull*) en cas de biopsie de tumeur très vascularisée
- ❍ D. Le contrôle de la respiration grâce à l'intubation orotrachéale est utile en cas de biopsie d'une petite tumeur corporéo-caudale
- ❍ E. Lorsque la tumeur pancréatique est difficile d'accès, la biopsie d'une métastase hépatique du lobe gauche est utile

Prise en charge endoscopique des lésions sous-muqueuses œsogastriques

Pierre H. DEPREZ

Service d'Hépato-gastroentérologie, Cliniques universitaires Saint-Luc - Université Catholique de Louvain - Av Hippocrate 10 - 1200 Bruxelles (Belgique)

pdeprez@saintluc.uclouvain.be

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les diagnostics à évoquer en cas de lésion sous-muqueuse
- Connaître les modalités diagnostiques des lésions sous-muqueuses
- Connaître les indications de résection endoscopique des tumeurs sous-muqueuses
- Connaître les modalités de surveillance

LIENS D'INTÉRÊT

Consultance Olympus Medical ; Erbe ; Boston Scientific

MOTS-CLÉS

Tumeur sous-épithéliale, GIST, résection endoscopique

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Caractérisation des lésions sous-muqueuses

Les lésions sous-muqueuses, mieux dénommées lésions sous-épithéliales proviennent de la muqueuse profonde, de la musculaire muqueuse, de la sous-muqueuse, ou de la musculaire propre de la paroi digestive. Le terme de tumeur sous-muqueuse (TSM) n'est donc pas tout à fait correct et devrait être réservé aux lésions originaires de la sous-muqueuse (1).

Ces lésions peuvent être responsables de symptômes tels que dysphagie, hémorragie digestive, anémie par carence martiale, nausées, vomissements ou douleurs abdominales en cas d'obstruction pylorique mais elles sont le plus souvent découvertes de façon fortuite lors de bilans endoscopiques (1/300 endoscopies). Leur fréquence apparaît plus élevée comme le démontrent des séries autopsiques où des MicroGISTs (<10 mm), et miniGISTs (10-20 mm) sont observées dans presque 20 % des cas (2).

Leur caractérisation endoscopique est peu spécifique puisqu'il s'agit le plus souvent de simples voussures pariétales recouvertes d'une muqueuse d'aspect normal. Elles peuvent présenter une ulcération à leur sommet responsable d'hémorragie, une ombilication ou dépression centrale suggestive de pancréas ectopique, ou un aspect jaunâtre suggestif de lipome. Leur consistance peut être évaluée par la pince à biopsie en position fermée, les tumeurs stromales étant dures au contact tandis que les lipomes se caractérisent par une déformabilité spécifique à 98 % (signe du coussin/ oreiller). Certaines caractéristiques sont suggestives d'une transformation maligne à savoir une lésion de grande taille, une croissance lors du suivi, où l'ulcération responsable d'hémorragie. Les techniques de chromoendoscopie ou de magnification endoscopique n'apportent pas d'élément diagnostique supplémentaire.

Ces lésions sont le plus souvent retrouvées dans l'estomac, ensuite dans l'œsophage puis dans le duodénum et le côlon. La localisation apporte déjà des éléments importants dans le diagnostic différentiel en particulier dans les tumeurs stromales puisqu'il s'agit le plus souvent de léiomyome dans l'œsophage et de tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) dans l'estomac (3).

Diagnostic différentiel

Leur diagnostic différentiel comporte un large spectre de lésions qu'il faut d'abord différencier des compressions pariétales par un organe externe (aorte, kyste bronchogénique, adénopathie pour l'œsophage ; vésicule biliaire pour l'antre, rate pour la grosse tubérosité, boucle de l'artère splénique pour la face postérieure du corps gastrique, lobe gauche du foie pour la face antérieure du corps gastrique) ou par une pathologie comme une masse ganglionnaire, une tumeur bénigne ou maligne du foie ou un pseudokyste d'origine pancréatique. Il faut ensuite bien reconnaître les lésions vasculaires telles que des varices, ou kystiques telles les duplications œsophagiennes ou gastriques, les kystes bronchogéniques, ou les lymphangiomes. Le diagnostic différentiel est détaillé dans la **table 1** et dépend principalement de la description et de l'orientation fournie par l'échoendoscopie. Celle-ci peut aisément distinguer les compressions extrinsèques, les lésions solides des lésions kystiques, et de préciser sa couche de naissance, son échogénicité, sa vascularisation, ses limites et sa taille (précision diagnostique >85 %). Certains critères échoendoscopiques sont suggestifs d'un caractère plus agressif ou de malignité, dont la taille (>3 cm), l'aspect hétérogène, la présence de composants kystiques ou des contours externes irréguliers.

Table 1

Type de TSM	Couche origine	Échogénicité	Taille (mm)	Limites	Localisation
Duplication	3e/ externe	Anéchogène, doppler -	**>20**	Nettes, parfois 5 couches	Toutes
Varices	3e	Anéchogène, Doppler +		Nettes, serpigineuses	Toutes
Lymphangiomes	3e	Anéchgène avec septa internes, Doppler -		Nettes	Toutes
Tum Cell Granuleuse Abrikossof	2e, 3e	Hypoéchogène, plus échogène que muscle adjacent	<20	Variables	Œsophage
Polype fibroide inflammatoire	2e, 3e	Hypoéchogène, homogène, polypoide	8-18	Indistinctes	Antre> corps Intestin
Tumeurs Neuroendocrines	2e, 3e	Hypoéchogène/intermédiaire hypo/hyper		Nettes	Estomac Intestin Rectum
Pancréas Ectopique	2e à 4e	Hypoéchogène, texture hétérogène, avec kystes ou canal ou ombilication	<5-20	Indistinctes	Antre Estomac Duodenum
Leiomyome	2e à 4e	Hypoéchogène, idem muscle adjacent, moins que GIST. Homogène. Rarement multiloculé	variable	Nettes	Œsophage Estomac Intestin
GIST faible risque	2e à 4e	Hypoéchogène, homogène, hypervasculaire	<30	Nettes	Œsophage Estomac Intestin Rectum
GIST haut risque	2e à 4e	Hypoéchogène, hétérogène, avec espaces kystiques ou foyers échogènes	>30	Irrégulières	Eosophage Estomac Intestin Rectum
Lymphome	2e à 4e	Hypoéchogène	variable	Irrégulières	Estomac Intestin
Schwanomme	4e	Hypoéchogène, homogène,		Nettes	Estomac
Tumeur Glomique	3e/ 4e	Hypo/hyperechogène, hypervasculaire	variable	Nettes	Toutes
Endométriose	4e/ 5e	Hypoéchogène, hétérogène, extension possible au septum rectovaginal	20-50	Irrégulières	Rectum Sigmoïde
Lipome	3e	Hyperéchogène homogène	variable	Nettes	Toutes
Hyperplasie glandes Brunner	2e, 3e	Iso/Hyperéchogène homogène, parfois canal interne		Nettes	Bulbe duod
Métastases	toutes	Hypoéchogène		Irrégulières	Toutes

Rôle de l'échoendoscopie

L'ESGE recommande l'échoendoscopie (EE) comme le meilleur outil pour préciser les caractéristiques des tumeurs sous-muqueuses (taille, localisation, couche d'origine, échogénicité, forme), mais l'échoendoscopie seule n'est pas capable de distinguer tous les types de tumeurs (Recommandation forte, preuves de qualité modérée) (4).

L'EE peut distinguer les TSM d'une compression extrinsèque (sensibilité de 92 %) et est capable de déterminer leur couche d'origine, leur taille, leur échogénicité et leurs marges. La précision rapportée pour l'identification de la couche d'origine des TSM dans une étude prospective et trois études rétrospectives était de 63 %-74,6 % ; cette précision était plus élevée (82,6 %-100 %) pour les TSM provenant de la couche sous-muqueuse (5).

Les caractéristiques de l'EE sont pathognomoniques pour les lipomes et les varices, et sous-optimales pour les autres types de TSM (précision de 43 % à 67 %). La précision de l'EE est de 77 % à 89 % pour le diagnostic des GIST, mais la précision du diagnostic différentiel des petites TSM gastriques par EE est faible et varie de 45,5 % à 48,0 % (6). La plupart des diagnostics erronés concernent des lésions hypoéchogènes provenant de la quatrième couche pariétale, et plus particulièrement des GIST de bas grade diagnostiquées à tort comme des léiomyomes. L'inhomogénéité, les spots hyperéchogènes, le halo marginal et une échogénicité plus élevée par rapport à la couche musculaire environnante apparaissent plus fréquemment dans les GIST que dans les léiomyomes ; deux de ces caractéristiques les distinguent avec une sensibilité de 89,1 % et une spécificité de 85,7 %.

L'ESGE suggère que l'échographie de contraste peut être utilisée pour la caractérisation des TSM dans le tube digestif supérieur et l'estimation du potentiel malin des GIST, mais elle ne peut pas remplacer l'acquisition tissulaire. De plus, l'ESGE suggère que les preuves sont insuffisantes pour recommander l'élastographie dans le diagnostic et la gestion des TSM.

L'échographie de contraste permet de visualiser la microvascularisation des TSM et améliore leur caractérisation, l'hyper rehaussement étant spécifique des GIST alors que l'hypo rehaussement est spécifique des TSM bénignes (7). Dans une méta-analyse évaluant la valeur de l'échoendoscopie avec contraste pour distinguer les GIST des autres TSM bénignes, avec un total de 187 patients, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 89 % (95 %CI 82 %-93 %) et 82 % (95 %CI 66 %-92 %) (8).

En ce qui concerne la caractérisation des GIST, plusieurs études ont montré l'intérêt de l'échoendoscopie avec contraste pour différentier GIST de bas et de haut grade de malignité, la sensibilité allant de 63,6 % à 100 % et la spécificité de 63 % à 100 %, en particulier la présence de vaisseaux intra-tumoraux irréguliers, signe de tumeur stromale gastro-intestinale de haut grade de malignité (7-8).

Diagnostic histologique

L'ESGE suggère de recourir au diagnostic histologique pour toutes les tumeurs sous-muqueuses suggestives d'être une GIST, ou si elles ont une taille > 20 mm, ou présentent des critères à haut risque de malignité, ou nécessitent une résection chirurgicale ou un traitement oncologique (Recommandation faible, preuves de très faible qualité).

Il n'y a pas suffisamment de preuves dans la littérature pour suggérer que la ponction par EE est nécessaire pour toutes les TSM ou alors seulement pour celles de taille > 20 mm ou présentant des critères de haut risque (9). Les sociétés savantes d'oncologie européenne, japonaise et chinoise recommandent la résection chirurgicale lorsqu'une TSM est diagnostiquée immunohistologiquement comme une GIST, même si sa taille est inférieure à 20 mm (10-12). Par conséquent, un prélèvement de tissu pour une analyse immunohistochimique par EE ou une biopsie semble nécessaire pour un diagnostic définitif de GIST avant la chirurgie ou la chimiothérapie. En revanche, d'autres sociétés savantes recommandent que les petites GIST de < 20 mm puissent être suivies périodiquement par EE lorsqu'elles ne présentent pas de caractéristiques à haut risque (13). Dans les cas d'hémorragie grave, lorsqu'il n'y a pas de contre-indication à la résection, la biopsie doit être déconseillée et la résection doit être discutée par une équipe multidisciplinaire.

L'ESGE recommande indifféremment la biopsie à l'aiguille fine guidée par l'EE (EE-FNB) ou la biopsie assistée par incision muqueuse (MIAB) pour le diagnostic histologique des TSM de taille ≥ 20 mm (Recommandation forte, preuves de qualité modérée). L'ESGE suggère d'utiliser la MIAB (premier choix) ou l'EE-FNB (deuxième choix) pour le diagnostic tissulaire des SEL de taille < 20 mm (Recommandation faible, preuves de faible qualité).

La biopsie, à l'aide d'une pince, de la muqueuse recouvrant les TSM ne permet souvent pas d'obtenir du tissu tumoral pour l'évaluation pathologique. C'est pourquoi des techniques spéciales de biopsie ont été développées, telles que les méthodes «bite-on-bite», «jumbo» et «résection à l'anse». Des techniques plus récentes impliquent l'ouverture de la TSM par incision pour permettre des biopsies plus profondes de la tumeur (MIAB) (14). La technique MIAB a été évaluée dans le cadre d'une méta-analyse de 7 études montrant un rendement diagnostique global de 89 % (95 %CI 82,7 %-93,5 %). Aucune perforation n'a été observée et le taux d'hémorragie cliniquement significative était de 5 % (95 %CI 0,36 %-12,9 %) (15).

La MIAB a été comparée à l'EE avec ponction (FNA ou FNB) dans trois essais contrôlés randomisés (ECR), sans montrer de différence significative dans le taux de diagnostic histologique ou de complication, avec un avantage de la MIAB pour les tumeurs< 20 mm (plus difficiles à ponctionner par EE). La décision de réaliser une MIAB pour le diagnostic doit prendre en compte le risque de saignement et sa gestion, une durée de procédure plus longue que l'EE avec ponction et le fait qu'elle pourrait empêcher une résection endoscopique ultérieure par tunnélisation sous-muqueuse (16).

Les résultats des ponctions à l'aiguille fine (EE-FNA) sont restés médiocres dans le diagnostic des TSM avec des taux d'efficacité diagnostique inférieurs à 60 % (17). Les aiguilles FNB plus récentes, conçues pour obtenir des échantillons histologiques, n'ont été évaluées que récemment. Dans une méta-analyse de 10 études portant sur 669 patients (18), comparant FNB et FNA, FNB a surpassé FNA dans tous les résultats diagnostiques évalués : à savoir, le taux d'échan-

tillons adéquats, le taux optimal de prélèvement de carottes histologiques, la précision diagnostique et le nombre de passages nécessaires pour obtenir des échantillons diagnostiques. La supériorité de l'EE-FNB a été corroborée par deux grandes études rétrospectives multicentriques récentes (19-20). Il n'y a pas d'étude comparant les différents modèles et tailles d'aiguilles de FNB, ou les aspects techniques de l'échantillonnage, le nombre optimal de passages de l'aiguille, ou l'utilisation d'une évaluation rapide ou macroscopique sur place (ROSE ou MOSE). En considérant la chirurgie comme le gold standard, la précision diagnostique de l'histologie obtenue par EE-FNB est élevée (83 %-100 %).

Surveillance

L'ESGE recommande de ne pas surveiller les léiomyomes asymptomatiques, les lipomes, les pancréas hétérotopiques, les tumeurs à cellules granuleuses, les schwannomes, et les tumeurs glomiques, si le diagnostic est établi (Recommandation forte, preuves de qualité modérée).

En effet ces lésions ne justifient aucun type de surveillance puisque le risque de malignité/ complication est anecdotique et qu'il n'y a aucune preuve que la surveillance apporte un quelconque bénéfice chez ces patients.

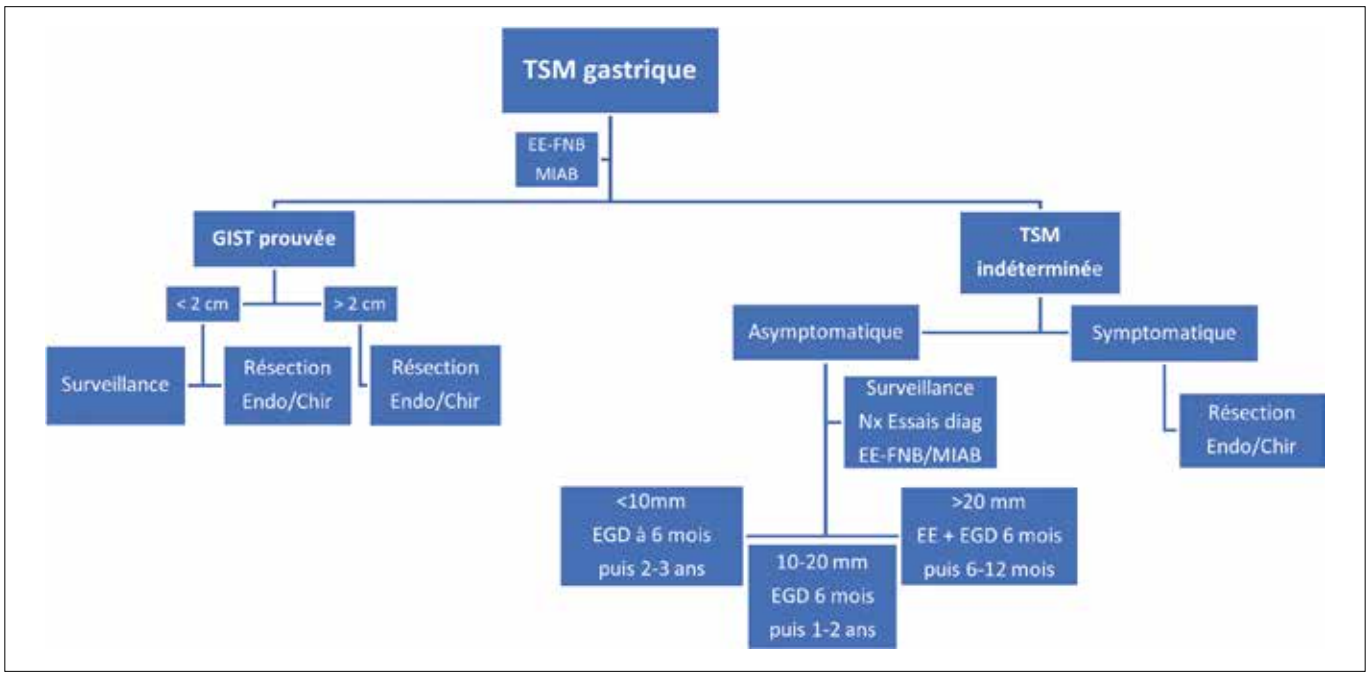
L'ESGE suggère que pour les GIST gastriques prouvées histologiquement, de taille < 20 mm, la surveillance ou la résection sont toutes deux des alternatives acceptables (Recommandation faible, preuves de très faible qualité). La stratégie est ici quelque peu controversée et nécessite d'être discutée avec le patient dans le contexte d'une réunion de concertation pluridisciplinaire dédiée, car le véritable potentiel du risque de malignité de ces lésions n'est connu qu'après la résection (**figure 1**). Néanmoins, la taille est un facteur de risque important et plusieurs études montrent que les GIST gastriques de moins de 20 mm ont un très faible risque de malignité et que la surveillance au lieu du traitement est une option sûre même pour les GIST de moins de 30 mm (en ne considérant la résection qu'en cas de croissance tumorale) (21), même si plusieurs sociétés (European Society for Medical Oncology [ESMO], Japan Society of Clinical Oncology [JSCO], Chinese Society of Clinical Oncology [CSCO]) recommandent la résection (10-12).

Si l'on opte pour la surveillance des GIST prouvées, il faut être conscient de la faible compliance des patients au suivi à long terme (22). L'EE doit être recommandée comme la meilleure méthode de surveillance car il existe des caractéristiques à haut risque qui ne sont accessibles que par l'EE. Une surveillance par EE à 3-6 mois, puis à intervalles de 6-12 mois (pour les lésions de 20-30 mm), à 1-2 ans (pour les lésions de 10-20 mm) ou à 2-3 ans (pour les lésions de < 10 mm) pourrait être une bonne stratégie (même si aucune étude comparative ne permet de dire quelle est la meilleure stratégie de surveillance).

La situation est encore différente pour les tumeurs dont le diagnostic n'est pas (encore) établi (**figure 1**). L'ESGE suggère une surveillance des TSM œsophagiennes et gastriques asymptomatiques sans diagnostic précis, avec une EGD à 3-6 mois, puis à intervalles de 2-3 ans pour les lésions de taille < 10 mm et à intervalles de 1-2 ans pour les lésions de 10-20 mm. Pour les TSM asymptomatiques de taille > 20 mm qui ne sont pas réséquées, l'ESGE suggère une surveillance par EGD plus EE à 6 mois, puis à intervalles de 6 à 12 mois (Recommandation faible, preuves de très faible qualité).

Si le diagnostic est inconnu, la prise en charge dépendra de la localisation, et dans l'estomac, le diagnostic de GIST sera le plus souvent envisagé. Les lésions asymptomatiques, hypoéchogènes et bien délimitées (sans caractéristiques à haut risque à l'EE), d'une taille inférieure à 20 mm, et situées dans l'œsophage ou l'estomac présentent un très faible risque de malignité, et la surveillance semble probablement la meilleure option (23). Une étude rétrospective incluant 954 patients présentant ce type de lésion a montré

Figure 1 : Algorithme de prise en charge



que moins de 4 % de ces lésions avait augmenté de taille pendant la surveillance et qu'il n'y a pas eu de conséquences cliniques pour les patients (21). Une étude prospective multicentrique incluant 65 patients a suggéré que la surveillance de ce type de lésion (même de taille < 30 mm) est sûre, un seul patient ayant été orienté vers la chirurgie au cours du suivi (22). En ce qui concerne l'intervalle de surveillance, aucune étude n'a comparé différentes stratégies. La plupart des recommandations et avis d'experts suggèrent une EE et/ ou une EGD après 3 à 6 mois (pour confirmer la stabilité de la lésion), puis une EE ou une EGD chaque année ou tous les deux ans. Néanmoins, ces lésions comportent le risque d'être des GIST, avec un potentiel de malignité inhérent. Par conséquent, il pourrait être approprié de suivre la stratégie décrite ci-dessus pour les GIST connues pour lesquelles la décision de ne pas réséquer a été prise, avec des tentatives supplémentaires de diagnostic au moyen de l'EE-FNB. L'autre option est de procéder à une résection diagnostique pour obtenir un diagnostic précis (voir section Résection).

Résection

L'objectif de la résection endoscopique est de réaliser une résection curative R0, avec un taux de morbidité plus faible que la chirurgie, dans les lésions sans risque d'envahissement ganglionnaire. Les indications sont : le risque de malignité (GIST, et très rarement les tumeurs à cellules granuleuses) ; les symptômes tels que l'obstruction ou le saignement qui peuvent être associés à des léiomyomes, des schwannomes ou des lipomes ; et les lésions dans des endroits spécifiques chez les patients subissant une chirurgie bariatrique (4).

Le type de traitement et de suivi dépend du sous-type de tumeur, de la couche d'origine et de la localisation dans le tube digestif.

Œsophage

Les tumeurs à cellules granuleuses peuvent occasionnellement croître au cours du suivi, montrer une invasion dans la musculaire propre, ou être associées à une dysphagie, et dans ces cas, la résection endoscopique peut être envisagée. Les stratégies de traitement (EMR, ESD) dépendent de la taille et de la profondeur de l'infiltration de la paroi œsophagienne et également de l'expertise locale.

La majorité des tumeurs sous-muqueuses provenant de la musculeuse de l'œsophage sont des léiomyomes alors que les GIST sont très rares, représentant moins de 2 % des lésions. En cas de symptômes obstructifs, la résection endoscopique doit être mise en balance avec les risques et les avantages de l'énucléation thoracoscopique. En l'absence d'étude comparative, la taille et l'accès doivent déterminer la stratégie de traitement, avec une limite supérieure de taille de 35 mm pour l'approche endoscopique afin de permettre une ablation en bloc de la lésion (24). Dans l'œsophage, la dissection endoscopique avec tunnélisation (STER Submucosal tunneling endoscopic resection) type POEM est préférable. Une méta-analyse récente portant sur 701 patients présentant 728 lésions, dont 90 % dans l'œsophage ou le cardia, a montré des taux de résection en bloc, de résection R0 et d'événements indésirables de 86 % (95 % IC 75-93 %), 98 % (95 % IC 93-99 %) et 18 % (95 % IC 10-32 %), respectivement (25).

Estomac

L'ESGE suggère d'envisager la résection des GIST gastriques de moins de 20 mm prouvées histologiquement comme alternative à la surveillance. La décision de réséquer doit être discutée lors d'une réunion pluridisciplinaire. Le choix de la technique doit dépendre de la taille, de la localisation et de l'expertise locale (Recommandation faible, preuves de très faible qualité).

Les recommandations des sociétés scientifiques sont unanimes quant à l'indication de résection pour les GIST gastriques prouvées histologiquement et de taille supérieure à 2 cm, compte tenu de leur risque de malignité. En présence d'une indication de résection, l'ESGE suggère d'envisager l'excision endoscopique (soit la « Submucosal tunneling endoscopic resection » STER, « l'excavation sous-muqueuse endoscopique » ESE, ou l'EFTR) comme alternative à la chirurgie laparoscopique pour réséquer un GIST gastrique de taille < 35 mm et faisant saillie dans la lumière gastrique, avec une réunion multidisciplinaire préalable (Recommandation faible, preuves de très faible qualité) (4).

Les GIST de moins de 20 mm ont un faible risque de dégénérescence maligne et peuvent être suivies par endoscopie. Certains préconisent la résection endoscopique des GIST < 20 mm pour éviter la pénibilité d'un suivi répété par échoendoscopie pour des patients jeunes. Certains patients peuvent en effet préférer l'excision locale à un suivi répété à long terme. La limite supérieure de résécabilité endoscopique d'une GIST gastrique semble être de 40 mm, bien que des GIST de plus grande taille aient été retirés par voie endoscopique.

Les GIST non métastatiques de < 35 mm peuvent être excisées localement par EFTR (**figure 2**) ou par excision cunéiforme laparoscopique. Cette dernière est actuellement considérée comme le gold standard dans différentes recommandations internationales (26). La résection endoscopique des tumeurs sous-muqueuses originaires de la musculaire peut être divisée en techniques exposantes et non exposantes. Dans les techniques exposantes, la cavité intrapéritonéale est exposée au contenu luminal gastrique par une perforation iatrogène de la paroi gastrique qui est ensuite fermée. Les techniques de non-exposition ferment la perforation par tunnélisation sous-muqueuse (STER) (**figure 3**), ou avec une fermeture du défect muqueux par clippage préalable avec un dispositif de résection transmural type Ovesco. Il n'existe pas de comparaison directe randomisée entre les différentes méthodes de résection. Une méta-analyse récente portant sur 1 292 patients issus de 12 études principalement rétrospectives comparant la chirurgie laparoscopique à l'EFTR a montré des taux de complications, d'hospitalisation et de récidive similaires, avec une survie sans maladie à 5 ans similaire (27). Plus récemment des techniques hybrides associant laparoscopie et endoscopie (Lap-Endo cooperative surgery, LECS) montrent des avantages en terme de réduction des marges chirurgicales grâce à la visualisation endoscopique, avec une meilleure conservation anatomique et fonctionnelle de l'estomac.

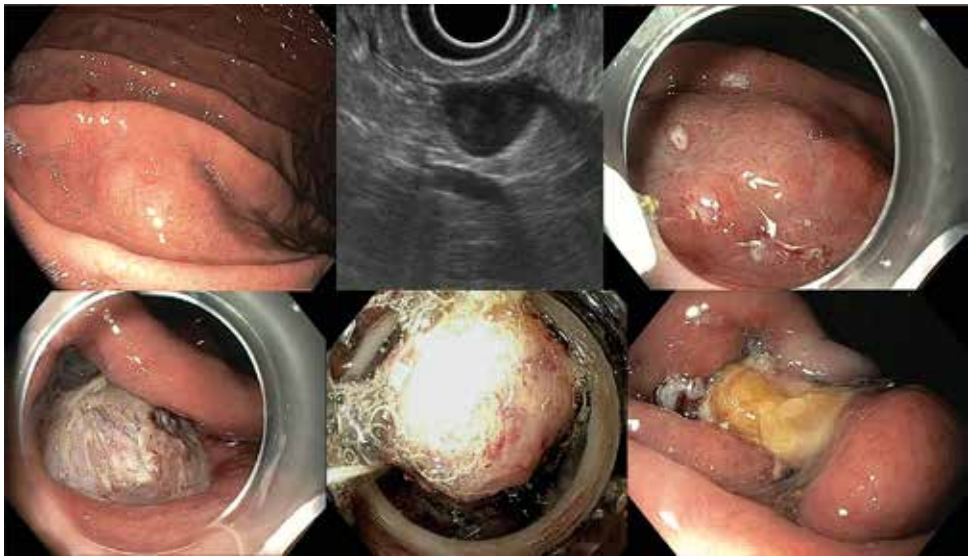
Une méta-analyse sur l'efficacité de la résection endoscopique des GIST de < 20 mm a montré un taux de résection R0 de 97 % (95 %CI 95 %-99 %), un taux de complication de 9 % (95 %CI 7 %-13 %), et un taux de récidive de 3 % (95 %CI 2 %-6 %) (28). Une autre méta-analyse sur les procédures STER gastriques pour des tumeurs sous-muqueuses a montré

des résultats similaires, avec un taux de résection R0 de 97,9 % (95 %CI 93,6 %-99,3 %) (29).

Pour les tumeurs sous-muqueuses sans diagnostic histologique, l'ESGE suggère que, pour éviter un suivi inutile, la résection endoscopique soit une option pour les lésions gastriques de moins de 20 mm, après échec des tentatives d'obtention du diagnostic (Recommandation faible, preuves de très faible qualité).

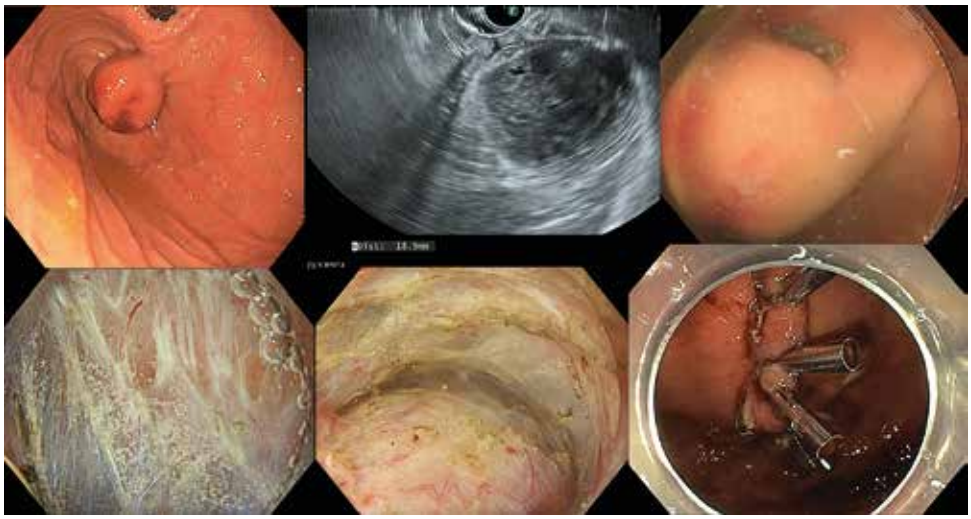
Dans certains cas, il est en effet très difficile d'obtenir un diagnostic histologique, en raison de la petite taille de la lésion ou d'un accès difficile. Comme on suppose que 60 % des tumeurs sous-muqueuses provenant de la musculaire propre gastrique se révéleront être des GIST, cela conduit souvent à une surveillance biannuelle par échoendoscopie pour les lésions de taille < 20 mm. Il est connu que lorsqu'une stratégie de suivi est appliquée, les patients ont tendance à être perdus de vue après quelques séries d'investigations en raison d'une mauvaise compliance (22). Il n'existe pas de comparaison directe entre une stratégie de suivi avec résection en cas de croissance ou d'apparition de critères de malignité, et une stratégie d'excision diagnostique d'une tumeur d'histologie inconnue. L'alternative de la résection endoscopique au lieu du suivi doit être discutée avec le patient, au cas par cas.

Figure 2 : Résection par FTRD d'une GIST gastrique de 15 mm



Tumeur sous-muqueuse peu bombante, connectée à la couche musculaire propre (4e couche), réséquée par technique hybride : ESD avec excavation puis EFTR à l'aide d'un clip OVESCO

Figure 3 : Résection endoscopique d'une GIST gastrique hémorragique de 35 mm



Résection d'une tumeur sous-muqueuse hémorragique de 36 mm, sous-cardiale par technique STER (tunnélisation sous-muqueuse) sous eau en décubitus latéral gauche avec fermeture complète du défect musculaire limité et du défect muqueux par endoclips. La décision de résection endoscopique avait été prise en accord avec l'équipe chirurgicale du fait du caractère très protrusif de la lésion, stable sur le plan hémorragique sous IPP, de l'attache musculaire limitée à 15 mm, de la morbidité potentielle chirurgicale au niveau du cardia, et de l'accord de la patiente.

Surveillance après résection

L'ESGE recommande de baser la stratégie de surveillance sur le type et le caractère complet de la résection. Après une résection curative d'une tumeur sous-muqueuse bénigne, aucun suivi n'est conseillé (Forte recommandation, preuves de faible qualité) (4).

Après une résection complète d'une GIST, la récidive locale n'est pas un problème (après une résection chirurgicale R0, les récidives sont principalement hépatiques ou péritonéales) et généralement, seules les méthodes d'imagerie (par ex. CT) sont recommandées pour la surveillance. Néanmoins, étant donné que l'histoire naturelle de cette tumeur après une résection endoscopique n'est pas clairement connue, une endoscopie 6 à 12 mois après la résection, puis après 2 à 3 ans, pourrait être une option pour la détection précoce d'une récidive locale qui pourrait être accessible à d'autres traitements (26).

L'ESGE suggère une nouvelle tentative de résection endoscopique ou chirurgicale après une résection non curative d'une GIST. Si cela n'est pas réalisable, la tumeur est considérée comme une tumeur localement avancée et sujette à une prise en charge oncologique (Recommandation faible, preuves de faible qualité).

Références

1. Nishida T, Kawai N, Yamaguchi S, *et al*. Submucosal tumors: Comprehensive guide for the diagnosis and therapy of gastrointestinal submucosal tumors. Dig Endosc 2013; 25: 479–489.
2. Agaimy A, Wünsch PH, Hofstaedter F, *et al*. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. Am J Surg Pathol 2007; 31: 113–120.
3. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, *et al*. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29: iv68–iv78.
4. Deprez PH, Moons LMG, O'Toole D, Gincul R, Seicean A, Pimentel-Nunes P, *et al.* Endoscopic management of subepithelial lesions including neuroendocrine neoplasms: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2022 Apr;54(4):412-429. doi: 10.1055/a-1751-5742. Epub 2022 Feb 18. PMID: 35180797.
5. Rösch T, Kapfer B, Will U, *et al.* Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective multicenter study. Scand J Gastroenterol 2002; 37: 856–862.
6. Karaca C, Turner BG, Cizginer S, *et al.* Accuracy of EUS in the evaluation of small gastric subepithelial lesions. Gastrointest Endosc 2010; 71: 722–727.
7. Tang JY, Tao KG, Zhang LY, *et al*. Value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography in differentiating between gastrointestinal stromal tumors: A meta-analysis. J Dig Dis 2019; 20: 127–134. doi:10.1111/1751-2980.12710.
8. Sakamoto H, Kitano M, Matsui S, *et al.* Estimation of malignant potential of GI stromal tumors by contrast-enhanced harmonic EUS (with videos). Gastrointest Endosc 2011; 73: 227–237.
9. Akahoshi K, Oya M, Koga T, *et al.* Clinical usefulness of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for gastric subepithelial lesions smaller than 2 cm. J Gastrointestin Liver Dis 2014; 23: 405-412.
10. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25 Suppl 3: iii21–26. doi:10.1093/annonc/mdu255.
11. Nishida T, Hirota S, Yanagisawa A, *et al*. Clinical practice guidelines for gastrointestinal stromal tumor (GIST) in Japan: English version. Int J Clin Oncol 2008; 13: 416–430. doi:10.1007/s10147-008-0798-7.
12. Li J, Ye Y, Wang J, *et al*. Chinese consensus guidelines for diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumor. Chin J Cancer Res Chung-Kuo Yen Cheng Yen Chiu 2017; 29: 281–293. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2017.04.01.
13. von Mehren M, Kane JM, Bui MM, *et al*. NCCN guidelines insights: Soft tissue sarcoma, version 1.2021. J Natl Compr Canc Netw 2020;18:1604–1612. doi: 10.6004/jnccn.2020.0058. PMID: 33285515.
14. Dhaliwal A, Kolli S, Dhindsa BS, *et al.* Clinical efficacy and safety of mucosal incision-assisted biopsy for the diagnosis of upper gastrointestinal subepithelial tumors: A systematic review and meta-analysis. Ann Gastroenterol 2020; 33: 155–161. doi:10.20524/aog.2020.0460.
15. Osoegawa T, Minoda Y, Ihara E, *et al*. Mucosal incision-assisted biopsy versus endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration with a rapid on-site evaluation for gastric subepithelial lesions: A randomized cross-over study. Dig Endosc 2019; 31: 413–421.
16. Sanaei O, Fernández-Esparrach G, De La Serna-Higuera C, *et al*. EUS-guided 22-gauge fine needle biopsy versus single-incision with needle knife for the diagnosis of upper gastrointestinal subepithelial lesions: a randomized controlled trial. Endosc Int Open 2020; 8: E266–E273.
17. Zhang X-C, Li Q-L, Yu Y-F, *et al.* Diagnostic efficacy of endoscopic ultrasound-guided needle sampling for upper gastrointestinal subepithelial lesions: a meta-analysis. Surg Endosc 2016; 30: 2431–2441.
18. Facciorusso A, Sunny SP, Del Prete V, *et al.* Comparison between fine-needle biopsy and fine-needle aspiration for EUS-guided sampling of subepithelial lesions: a meta-analysis. Gastrointest Endosc 2020; 91: 14-22.e2.
19. Trindade AJ, Benias PC, Alshelleh M, *et al.* Fine-needle biopsy is superior to fine-needle aspiration of suspected gastrointestinal stromal tumors: a large multicenter study. Endosc Int Open 2019; 7: E931–E936.
20. de Moura DTH, McCarty TR, Jirapinyo P, *et al*. EUS-guided fine-needle biopsy sampling versus FNA in the diagnosis of subepithelial lesions: a large multicenter study. Gastrointest Endosc 2020; 92: 108-119.e3.
21. Song JH, Kim SG, Chung SJ, *et al.* Risk of progression for incidental small subepithelial tumors in the upper gastrointestinal tract. Endoscopy 2015; 47: 675–679. doi:10.1055/s-0034-1391967.
22. Kushnir VM, Keswani RN, Hollander TG, *et al*. Compliance with surveillance recommendations for foregut subepithelial tumors is poor: results of a prospective multicenter study. Gastrointest Endosc 2015; 81: 1378–1384.
23. Dumonceau J-M, Deprez PH, Jenssen C, *et al.* Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline – Updated January 2017. Endoscopy 2017; 49: 695–714.
24. Ye L-P, Zhang Y, Mao X-L, *et al.* Submucosal tunnelling endoscopic resection for the treatment of esophageal submucosal tumours originating from the muscularis propria layer: an analysis of 15 cases. Dig Liver Dis 2013; 45: 119–123.
25. Peng W, Tan S, Huang S, *et al.* Efficacy and safety of submucosal tunneling endoscopic resection for upper gastrointestinal submucosal tumors with more than 1-year follow-up: a systematic review and meta-analysis. Scand J Gastroenterol 2019; 54: 397–406.
26. Landi B, Blay J-Y, Bonvalot S, *et al.* Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). Dig Liver Dis 2019; 51: 1223–1231.
27. Wang C, Gao Z, Shen K, *et al.* Safety and efficiency of endoscopic resection versus laparoscopic resection in gastric gastrointestinal stromal tumours: A systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol 2020; 46: 667–674.
28. Zhang Q, Gao L-Q, Han Z-L, *et al.* Effectiveness and safety of endoscopic resection for gastric GISTs: a systematic review. Minim Invasive Ther Allied Technol 2018; 27: 127–137.
29. Antonino G, Alberto M, Michele A, *et al.* Efficacy and safety of gastric exposed endoscopic full-thickness resection without laparoscopic assistance: a systematic review. Endosc Int Open 2020; 8: E1173–E1182.

ABRÉVIATIONS

EE : échoendoscopie

EFTR : endoscopic full-thickness resection

EGD : Eoso-gastro-duodénoscopie

EMR : endoscopic mucosal resection

ESD : endoscopic submucosal dissection

ESE : endoscopic submucosal excavation

ESGE : European Society of Gastrointestinal Endoscopy
FNA : fine-needle aspiration
FNB : fine-needle biopsy
GIST : gastrointestinal stromal tumor
MIAB : mucosal incision-assisted biopsy
STER : Submucosal tunneling endoscopic resection
TSM : Tumeur sous-muqueuse

5

Les cinq points forts

- La plupart des lésions sous-muqueuses œso-gastriques ne nécessitent aucun traitement ou surveillance (léiomyome œsophagien, tumeur d'Abrikossof, lipomes, pancréas accessoires/hétérotopiques...).
- L'échoendoscopie avec ou sans contraste et la ponction à l'aiguille histologique (FNB) sont déterminantes dans le diagnostic différentiel des tumeurs stromales gastriques.
- Les lésions asymptomatiques de nature indéterminée, de taille < 20 mm, hypoéchogènes, bien délimitées, ont un très faible potentiel de malignité et la surveillance est probablement la meilleure option de prise en charge.
- La résection des GIST gastriques de moins de 20 mm, prouvées histologiquement, peut être réalisée comme alternative à la surveillance. La décision et les modalités de résection doivent être discutées lors d'une réunion multidisciplinaire.
- Pour une GIST de taille comprise entre 20 et 35 mm et faisant protrusion dans la lumière gastrique, l'ESGE suggère d'envisager la résection endoscopique comme alternative à la chirurgie.

Hémorragie digestive basse aiguë : diagnostic et traitement

Marine CAMUS

Sorbonne Université, Hôpital Saint Antoine, APHP, Centre d'endoscopie digestive, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris (France)

marine.camus@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les causes d'hémorragie digestive basse
- Savoir évaluer la gravité et connaître l'intérêt des scores clinico-biologiques
- Connaître les indications de l'angioscanner et de l'embolisation en urgence
- Connaître la place de la coloscopie et le délai optimal de sa réalisation
- Savoir gérer un traitement anticoagulant ou antiagrégant

LIENS D'INTÉRÊT

AMBU ; MEDTRONIC

MOTS-CLÉS

Hématochézie ; Coloscopie ; Diverticules

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

L'hémorragie digestive basse (HDB) se définit historiquement comme un saignement prenant son origine en aval de l'angle de Treitz. Avec l'amélioration des techniques d'exploration de l'intestin grêle (vidéo capsule, entéroscopie), il est communément admis aujourd'hui qu'une HDB correspond à un saignement prenant son origine en aval de la valvule de Bauhin, et correspond à un saignement ano-colorectal.

On définit une HDB aiguë comme un saignement récent (< 3 jours) pouvant entraîner une instabilité hémodynamique, une anémie, et/ ou la nécessité d'une transfusion sanguine. L'HDB chronique est définie par un saignement sur une période supérieure à 3 jours, impliquant en général une perte intermittente ou lente du sang.

Le saignement digestif bas est un motif de consultation fréquent, notamment aux urgences (9). Il est estimé que l'incidence est de 33 à 87/100 000 (10,11). Le sujet âgé est particulièrement concerné avec un risque relatif de 200 pour une personne de 80 ans comparé à 30 ans (12). L'arrêt spontané du saignement est constaté dans près de 80 % des cas, mais le risque de récidive est élevé, estimé à 10-15 % des cas (5,6). Le pronostic est meilleur que celui de l'hémorragie digestive haute. La mortalité globale est de 2 à 5 % (7,8). La morbi-mortalité est plus élevée chez la personne âgée et/ ou avec comorbidité(s) (7). De même, l'HDB intra-hospitalière est 2 à 3 fois plus mortelle en raison des comorbidités des patients (8).

Jusqu'à récemment, très peu de recommandations avaient été publiées sur le sujet, essentiellement américaines (13,14). Plus récemment des recommandations britanniques (15) puis européennes de l'ESGE (16) permettent de mieux appréhender le sujet.

Causes

Les causes d'HDB sont multiples et de nombreuses études ont évalué leur fréquence. Pour autant, le diagnostic étiologique n'est pas aisé et il est estimé qu'une cause n'est pas identifiée dans 23 % des cas (8). Le **tableau 1** résume les différentes étiologies d'HDB et les éléments d'orientation de l'étiologie. La plus fréquente est le saignement diverticulaire. La cause diverticulaire est certaine pour 20 % des patients admis à l'hôpital, et fortement suspectée dans 15 % supplémentaires des cas lors du diagnostic de diverticules à la coloscopie sans autre cause identifiée. Les anti-inflamma-

FMC HGE : Organisme certifié Qualiopi pour la catégorie "actions de formation"

Tableau 1 : Causes des hémorragies digestives basses

Lésions Bénignes	Diverticules	
	Pathologie ano-rectale	Hémorroïdes
		Fissure anale
		Ulcère solitaire du rectum
		Prolapsus rectal
		Rectopathie radique
		Traumatisme
	Lésions vasculaires	Angiectasies
		Rendu Osler
		Dieulafoy
		Varices coliques ou rectales
	Colites	MICI
		Ischémique
		Infectieuses
		Indéterminées
	Polypes	
	Iatrogénique	Post-résection (polypectomie, mucosectomie, dissection sous-muqueuse)
	Ulcère anastomotique chronique	
Lésions Malignes	Cancer colorectal	
	Cancer anal	
	Métastases	

toires (AINS, Aspirine) constituent un facteur de risque. Les diverticules sont souvent nombreux et il peut être difficile d'identifier le diverticule responsable lors de la coloscopie.

Les maladies ano-rectales sont la seconde cause d'hémorragie digestive basse. Le saignement hémorroïdaire est diagnostiqué pour 12 à 21 % des patients admis à l'hôpital, généralement pour un saignement limité en quantité et en durée, mais des saignements hémorroïdaires massifs sont possibles chez les patients âgés sous anticoagulants. En tout état de cause, il s'agit d'un diagnostic d'élimination.

Les autres causes incluent les différents types de colites (ischémique, infectieuse, inflammatoire, ...), la rectopathie radique, le saignement iatrogène (post-résection de polypes), les anomalies vasculaires (angiectasies), et le cancer colorectal.

Les facteurs de risques

Différents facteurs de risque ont été identifiés de manière inconstante dans la littérature. Le message le plus important est porté par une méta-analyse de 6 études qui conclut que les AINS et l'aspirine, facteur le plus constamment identifiés dans la littérature scientifique, augmentent significativement le risque relatif (RR) de saignement diverticulaire (RR = 2,48, 95 % CI 1,86-3,31) (17).

Diagnostic et évaluation initiale

L'HDB se manifeste par une extériorisation de sang rouge, pur ou de caillots mêlés aux matières fécales par l'anus appelée hématochézie. La rectorragie est une hématochézie dont l'origine est le rectum. Le terme sémiologique « rectorragie » est très largement utilisé à tort pour désigner un saignement digestif bas que celui-ci vienne du côlon ou du rectum.

L'abondance n'est pas évaluable cliniquement. L'émission de sang va toujours être impressionnante pour le patient et l'équipe soignante, mais ne préjuge pas de la gravité du saignement. En effet, un saignement d'hémorroïde interne peut être spectaculaire, pour autant une déglobulisation dans ce contexte est rarissime. On peut dire que la présence de caillots suggère un saignement plus abondant. Il existe de rares cas de méléna (selles noires correspondant à du sang digéré) secondaire à une hémorragie du côlon droit. Une hématochézie ne permet pas pour autant le diagnostic positif certain d'HDB. En effet, il peut s'agir d'un saignement massif d'origine haute. Entre 10 % et 15 % des patients présentant une hématochézie isolée ont une hémorragie digestive haute (5,18). Les facteurs prédictifs du risque d'avoir une hémorragie digestive haute en cas d'hématochézie sévère (transfusion ≥ 2 culots globulaires ou perte ≥ 2 points d'hémoglobine) sont la présence d'une hématémèse ou d'un méléna dans les 30 jours précédents, l'antécédent

Tableau 2 : Éléments d'orientation étiologique à rechercher à l'anamnèse

Éléments à chercher	Cause suggérée
Antécédent de diverticules, prise récente d'AINS	Diverticules
Antécédent de chirurgie abdominale ou vasculaire, diarrhée et douleurs abdominales associées	Colite ischémique
Antécédent de maladie inflammatoire chronique des intestins	Colite inflammatoire
Antécédent d'irradiation abdomino-pelvienne	Rectopathie radique
Antécédent d'insuffisance rénale chronique, de rétrécissement aortique	Angiectasies
Perte de poids, altération de l'état général changement récent du transit ou de l'apparence des selles	Tumeur recto-colique

Tableau 3 : Score d'Oakland

	Variables	Valeurs
Age (années)	< 40 40-69 ≥ 70	0 1 2
Sexe	Femme Homme	0 1
Antécédent d'hospitalisation pour HDB	Non Oui	0 1
Toucher rectal	Absence de sang Présence de sang	0 1
Fréquence cardiaque (battements/min)	< 70 70-89 90-109 ≥ 110	0 1 2 3
Pression artérielle systolique (mmHg)	< 90 90-119 120-129 130-159 ≥ 160	5 4 3 2 0
Hémoglobine (g/dl)	< 7 7,0-8,9 9,0-10,9 11,0-12,9 13,0-15,9 ≥ 16	22 17 13 8 4 0

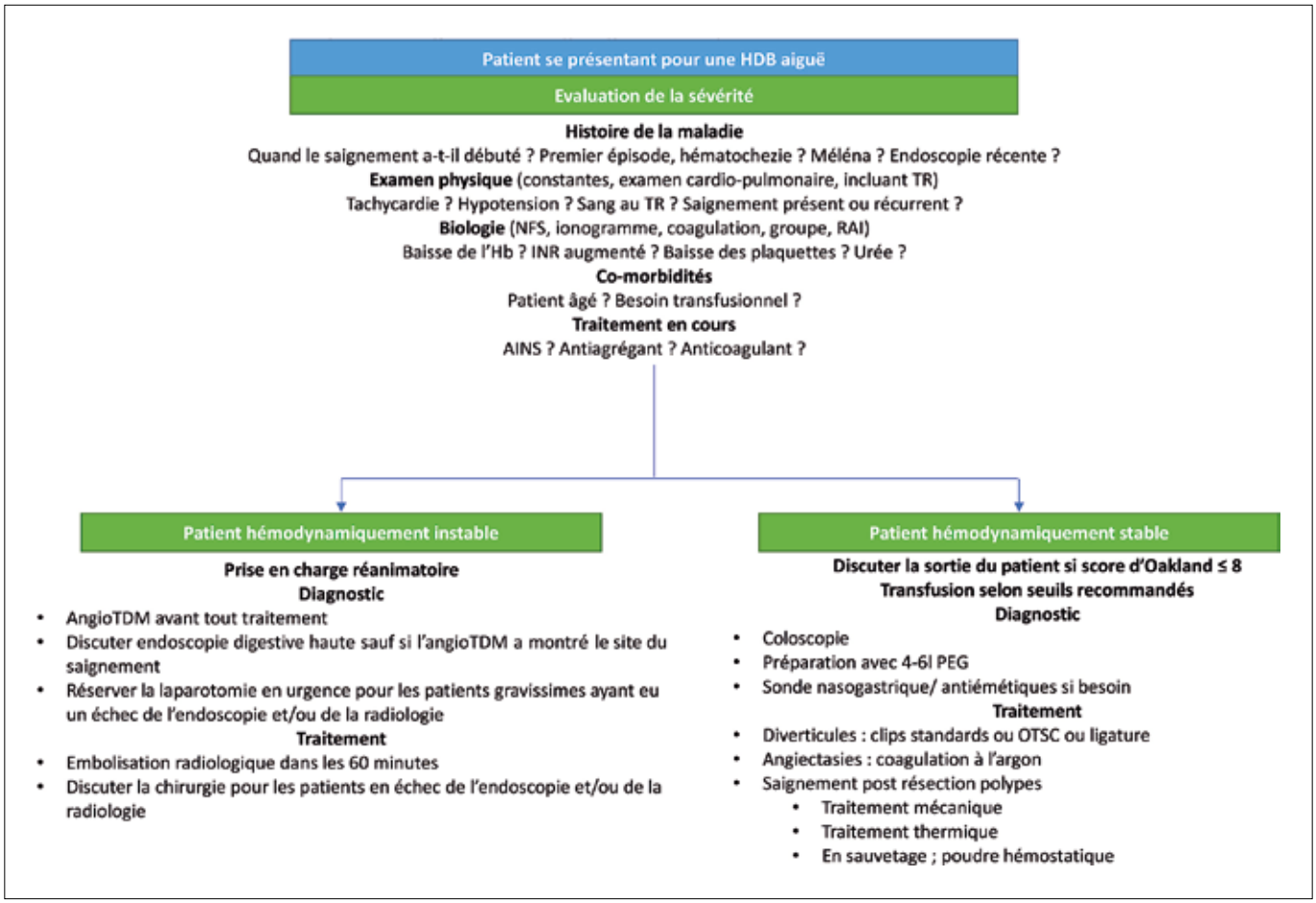
de cirrhose ou d'hémorragie digestive antérieure ou la prise récente d'aspirine ou d'AINS (19). Chez ces patients avec forte suspicion d'hémorragie digestive haute, une gastroscopie doit être effectuée en urgence après réanimation adéquate.

L'anamnèse, l'examen clinique comportant un toucher rectal et les paramètres hémodynamiques et un bilan sanguin doivent permettre un diagnostic d'hémorragie digestive, de suspecter l'origine basse, éventuellement de suspecter une étiologie et enfin d'évaluer la gravité de l'hémorragie. L'anamnèse permet de chercher des signes qui peuvent orienter le diagnostic étiologique. Ceux-ci sont résumés dans le **tableau 2**. Le bilan sanguin doit comprendre une NFS, un ionogramme sanguin et un bilan d'hémostase. Un groupage sanguin, rhésus et recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) sont également importants dans l'optique d'une transfusion.

L'évaluation de la gravité de l'hémorragie est primordiale puisqu'elle va orienter la prise en charge. Elle consiste principalement à mesurer les constantes vitales [pression artérielle systolique (PAS), fréquence cardiaque (FC), saturation en oxygène], à chercher des signes de choc et d'hypovolémie. L'hémoglobine (comparée à une valeur de référence si disponible), le besoin transfusionnel et les comorbidités rentrent aussi en compte dans cette évaluation. La prise d'un traitement antiplaquettaire et/ ou anticoagulant est également à chercher. Il existe plusieurs scores de gravité au moins 7 décrits dans la littérature (Strate, NOBLADS, Sengupta, Oakland, Blatchford, AIMS65, *and* Charlson Comorbidity Index). Une étude comparative publiée en 2019 et évaluant pas moins de 7 scores montrait qu'aucun d'entre eux n'était particulièrement performant (3) pour prédire une hémorragie grave. En revanche, le score Oakland, ayant fait l'objet d'une publication en 2019, basé sur 7 critères clinico-biologiques (**tableau 3**) permet d'évaluer, à l'instar du score de Blatchford pour l'hémorragie haute, le retour à domicile peu risqué (< 5 % de risque) c'est-à-dire sans : récidive hémorragique, nécessité de transfusion, nécessité d'intervention pour hémostase, mortalité intra-hospitalière, ou réadmission pour HDB dans les 28 jours (4). Les recommandations européennes et britanniques stipulent que lorsqu'un patient a un score d'Oakland ≤ 8, le patient peut être renvoyé à son domicile avec un rendez-vous de suivi en ambulatoire programmé (15). Selon une métanalyse récente de 2022 (20), l'AUROC pour la prédiction d'une sortie possible sans évènement avec le score d'Oakland est de 0,86 (IC à 95 %, 0,82-0,88). Cette méta-analyse récente a également montré qu'il avait une performance élevée pour juger de la sévérité de l'hémorragie [AUROC 0,93 (IC à 95 %, 0,90-0,95)] et de la nécessité d'une transfusion [(AUROC 0,99 (IC à 95 %, 0,98-1,00)], mais ne permet pas de manière satisfaisante de prédire le recours à un traitement d'hémostase [(AUROC 0,36 (IC à 95 %, 0,32-0,40)].

Le score d'Oakland est utile pour prédire la bonne évolution des patients, mais aucun score n'est à présent validé prospectivement sur une cohorte indépendante à large échelle pour trier les patients stables et instables, autrement dit identifier les patients les plus graves. Les recommandations britanniques suggèrent d'utiliser le *shock index*. Le *shock index* (SI) est calculé comme le quotient de la fréquence cardiaque (FC) en nombre de battements par minute/ Pression artérielle systolique (PAS) en mmHg. Un patient avec un *shock index* > 1 est considéré comme un patient instable, un patient avec un *shock index* ≤ 1 est un patient considéré comme stable. Ce score a été inclus dans les recommandations britanniques pour sa simplicité et sa praticité, cependant il n'a été validé qu'en traumatologie, ce pourquoi il n'est pas repris dans les recommandations européennes plus récentes.

Figure 1 : Algorithme de prise en charge de l'hémorragie digestive basse, selon les recommandations de l'ESGE (2021)[16]



L'algorithme, présenté en **figure 1**, issue des recommandations de l'EGSE, résume les étapes de l'évaluation et classe les patients en deux groupes : patients instables/ stables afin de déterminer leur prise en charge. L'HDB grave représente 10 % des cas.

Conduite à tenir : diagnostic et management

Hospitalisation

En cas d'HDB aiguë, abondante, pouvant être définie par un score d'Oakland ≥ 8, une hospitalisation est, en général, la règle, et si l'état du patient le nécessite, en réanimation ou unité de soins critiques (15).

Mesures générales

En cas d'hémorragie sévère avec instabilité hémodynamique, les mesures de réanimation s'appuient sur un remplissage vasculaire intraveineux, voire l'adjonction de catécholamines, en urgence. L'objectif premier est de stabiliser le patient sur le plan hémodynamique. Dans cette situation, l'hémorragie pouvant être d'origine haute, une gastroscopie avec anesthésie générale doit être effectuée en urgence.

La transfusion de culots globulaires s'effectue selon une stratégie restrictive, à l'instar de l'hémorragie digestive haute. Chez les patients hémodynamiquement stables présentant une hémorragie digestive basse aiguë et sans antécédent de maladie cardiovasculaire, il est recommandé de transfuser en dessous d'un seuil d'hémoglobine 7 g/dL, avec une cible d'Hb de 7-9 g/dL. En cas de pathologie cardio-vasculaire, le seuil de transfusion est de 8 g/dl et la cible post-transfusionnelle est supérieure ou égale à 10 g/dl.

Geste hémostatique

Plusieurs options s'offrent pour le traitement, l'important est de choisir le bon geste et au bon moment. La coloscopie, l'artériographie et la chirurgie sont les modalités thérapeutiques à considérer. La coloscopie est de loin l'examen le plus pratiqué. L'angiotomodensitométrie (TDM), suivie d'une angiographie pour embolisation et exceptionnellement la chirurgie, sont réservées aux cas de saignements cataclysmiques. Moins de 1 % des patients avec HBD requiert une embolisation.

L'évaluation de la gravité avec stratification du risque va orienter la prise en charge entre les patients stables et instables et déterminer la stratégie diagnostique et thérapeutique. L'algorithme de prise en charge est présenté en **figure 1**.

Cas des patients instables

- **AngioTDM et artériographie**

L'angioTDM, associée ou non à une artériographie, doit être proposée en première ligne dans certains cas sélectionnés. En effet cet examen doit être proposé en urgence chez

les patients à haut risque ou avec saignement persistant, instables malgré les mesures de réanimation. Dans ces cas extrêmes, la coloscopie (qui nécessite une préparation !) n'est pas réalisable dans des bonnes conditions et dans un délai raisonnable. En effet, si peu d'HDB sont graves (10 %), surtout comparées aux hémorragies digestives hautes, elles existent et la mortalité n'est pas nulle. L'angioTDM est recommandée avant l'artériographie qui est un examen invasif, afin de déterminer la localisation de la source de l'hémorragie. L'angiographie est réalisée en cas de positivité de l'angioTDM. Cela consiste à la mise en place au niveau du vaisseau qui saigne de coils métalliques, de N-butyle cyanoacrylate ou de particules d'alcool polyvinylique. Les recommandations britanniques suggèrent que l'accès à l'artériographie devrait être possible dans les 60 minutes dans les centres ayant une équipe de radiologues interventionnels 24 h/24 (15).

En termes de performances, la source de saignement est localisée par angioTDM dans 27-70 % des cas (plus fréquemment en cas de patient instable), permettant une embolisation super-sélective dans 93-100 % des cas, avec des taux de récidive à court terme entre 10 et 50 % (15,21-23). L'ischémie digestive est la complication la plus fréquente (7-24 %) (15,21). À noter que dans certains cas, une embolisation empirique peut être effectuée quand le site de saignement n'a pas été identifié à l'angioTDM, notamment en cas de tumeur. Cela étant, la balance avec le risque d'ischémie doit être évaluée au cas par cas en l'absence de données claires (15).

Plusieurs études ont comparé l'intervention radiologique à la coloscopie, ne montrant pas de bénéfice de l'un par rapport à l'autre en termes de survie et de récidive hémorragique notamment (24,25).

- **Chirurgie**

Le rôle de la chirurgie dans le contexte de l'HDB est très limité. Elle n'est recommandée que dans les cas où tous les autres moyens ont été mis en œuvre pour traiter l'hémorragie, sans succès. La résection doit être la plus limitée possible, ce qui peut être complexe lorsque la source du saignement n'a pas pu être identifiée. Les résections les plus courtes sont associées à une morbi-mortalité plus faible (15).

Cas des patients stables

Chez les patients stables ou ayant pu être stabilisés, la coloscopie est l'examen le plus pratiqué dans le contexte d'une HDB. Il présente l'avantage de permettre un diagnostic étiologique et un traitement hémostatique dans la foulée. Cet examen doit être réalisé si possible sous anesthésie générale et requiert donc une consultation d'anesthésie en urgence.

Une préparation colique de bonne qualité est primordiale afin de maximiser la probabilité de localiser le saignement (bonne visualisation de la muqueuse colique), mais également afin d'optimiser les conditions dans lesquelles le geste d'hémostase est réalisé. Le taux de coloscopie complète est strictement corrélé à la bonne prise d'une préparation et à sa qualité (26). La préparation est généralement réalisée par du polyéthylène glycol (PEG) soit par voie orale ou par sonde naso-gastrique (33 % des cas). Il est recommandé l'administration de gros volumes (5 à 6 litres) rapidement (en 3 à 4 heures) (24,27). L'apparition de troubles hydro-électrolytiques doit être surveillée dans ce contexte. La coloscopie doit être effectuée après l'obtention de selles claires. Un agent prokinétique peut être administré afin de diminuer les nausées et donc (en théorie) le risque d'inhalation, notamment chez les personnes âgées. La sonde naso-gastrique sera généralement préférée dans ces cas-là (ou si intolérance à la voie orale).

Le *timing* optimal de la coloscopie a fait l'objet de nombreuses études et recommandations. Globalement, il n'y a pas de différence en termes de récidive et nombre de culots globulaires nécessaires entre coloscopie précoce et retardée, mais la rentabilité diagnostique et la durée d'hospitalisation est raccourcie en cas de coloscopie précoce (< 24 heures) (28). Les recommandations britanniques stipulent que la coloscopie doit être réalisée dès que possible si le patient est stable avec saignement actif (15). Les recommandations américaines stipulent que la coloscopie doit être réalisée dans les 24 heures en cas de saignement actif considéré à risque et dès que possible si le patient n'est pas à haut risque (14). Ainsi, la décision de réaliser la coloscopie et de son délai de réalisation doivent être avant tout pragmatiques. Si le patient a un saignement actif et est instable, une angioTDM suivie d'une artériographie avec embolisation doit être discutée. Il faut alors également penser à éliminer une origine haute si suspectée, dans le cas où le patient est stabilisable. Si le patient est à haut risque ou présente des signes de saignement actif persistant, une coloscopie doit être effectuée après stabilisation et préparation dans les premières 24 heures afin d'optimiser les rendements diagnostique et thérapeutique. En l'absence de facteur clinique de haut risque, de comorbidité sévère, ou de saignement persistant, la coloscopie devrait être réalisée lors du prochain créneau disponible, idéalement dans les 72 heures après l'admission.

La coloscopie revêt un rôle diagnostique et potentiellement thérapeutique. En termes de performances, la cause de saignement est identifiée dans plus de 75 % des cas en général. Un traitement hémostatique est réalisé dans 3 à 35 % des cas devant un saignement actif ou bien en cas de stigmates de saignement (7,18,24,27). Les études principales évaluant les performances de la coloscopie dans l'HDB sont résumées dans le **tableau 4**.

Lors de la coloscopie, il est préférable de cathétériser l'iléon terminal afin d'en évaluer les derniers centimètres. En effet, la présence de sang peut suggérer un saignement d'origine haute, notamment si la coloscopie est non contributive par ailleurs. Aussi, un retrait minutieux du coloscope avec nettoyage de la muqueuse (résidus de selles et de sang) à l'aide d'une pompe de lavage permet de maximiser la qualité de l'examen et sa rentabilité. L'utilisation d'un capuchon transparent à l'extrémité du coloscope est un facteur indépendant pour identifier la lésion hémorragique, tout comme l'utilisation de la pompe de lavage (29). La coloscopie doit être effectuée dans un environnement adapté, une unité d'endoscopie idéalement, et à défaut dans une unité de réanimation ou de soins intensifs.

Lorsqu'une cause est identifiée, un geste d'hémostase est recommandé en cas de saignement actif (en jet ou suintement en nappe) ou en cas de signe de haut risque de saignement : un vaisseau visible ou un caillot adhérent. Le choix de la technique d'hémostase est laissé à l'appréciation de l'endoscopiste. Son choix va dépendre de son expérience, de ses habitudes, mais également de la cause du saignement

Tableau 4 : Performances de la coloscopie pour hémorragie digestive basse

	Méthodologie	Coloscopie incomplète	Délai	Diagnostic positif	Geste thérapeutique	Complication
Jensen (27)	121 Prospectif non randomisé	7 %	6-12h	85 %	20 %	0%
Strate (25)	144 Rétrospectif	5 %	Médiane 25h	89 %	10 %	-
Green (24)	50 Prospectif randomisé	-	Moyenne 7h	96 %	34 %	2 %
Laine (18)	72 Prospectif randomisé	7 %	<12h (36 patients) 36 à 60h (36 patients)	72 %	3 %	1 %

et des conditions de l'examen (visualisation de la zone à traiter, apparence de la lésion). Parmi les traitements 'classiques', on distingue : l'injection sous muqueuse de sérum adrénaliné (dilution d'adrénaline à 1/10 000) afin d'induire une vasoconstriction des vaisseaux (traitement temporaire à associer à une autre technique) ; les clips métalliques qui permettent une compression mécanique des vaisseaux ; l'électrocoagulation bipolaire avec une sonde au contact de la zone à traiter ou l'électrocoagulation monopolaire par plasma argon sans contact entre la sonde et la zone à traiter. Parmi les traitements plus récents, on peut noter l'arrivée depuis quelques années de poudres hémostatiques, solution de dernier recours, permettant la création temporaire d'une barrière mécanique empêchant le saignement mais induisant également une activation chimique des facteurs de la coagulation. Enfin, on peut citer les clips trans-muraux (OTSC – *over the scope clip*) qui permettent une compression mécanique d'un vaisseau plus large et/ ou profond, avec des données encore limitées mais très encourageantes (2).

En cas d'électrocoagulation au plasma argon, une préparation complète, même si on ne traite que le rectum (cas de la rectopathie radique), est nécessaire afin d'évacuer les gaz fermentant qui peuvent être à l'origine d'une explosion lors de l'application du plasma argon. L'électrocoagulation doit se faire avec des réglages de faible puissance en dehors du rectum (paroi épaisse et sous péritonéal), afin de réduire le risque de perforation. Pour le côlon, on utilise généralement le mode Precise APC, effet 5, débit 0,8 litre/min. Pour le traitement de la rectopathie radique, on utilise plutôt le mode Pulsed APC, effet 2, débit 0,8 litre/min (réglages pour le ViO3 ERBE, Tuebingen | Germany). Le taux rapporté de complication lors d'une hémostase endoscopique dans le contexte d'une HBD est faible (0,3 % à 1,3 %) (25).

Les traitements d'hémostase de référence en fonction de l'étiologie de l'HDB sont résumés dans le **tableau 5**. En cas de saignement diverticulaire, toute technique d'hémostase peut être utilisée, mais la pose de clip au niveau du collet du diverticule (zone d'origine du saignement en général) est à privilégier en raison de leur disponibilité, simplicité d'utilisation, efficacité et profil de sécurité. En effet, le risque de perforation étant majoré au niveau du diverticule, l'électrocoagulation semble plus risquée. Des publications suggèrent une efficacité de la ligature de diverticules, similaire aux clips métalliques, avec un risque de récidive moindre (1). Les clips OTSC semble également une nouvelle option séduisante, avec une étude rétrospective de 36 cas au Japon, qui rapporte un succès technique de 100 %, et l'absence de recours à la chirurgie et à l'embolisation pour les 36 patients, avec 3 récidives hémorragiques, retraitées par un nouveau clip OTSC (2).

En cas de saignement après résection de polype (polypectomie, mucosectomie), les clips semblent supérieurs à l'électrocoagulation. Le contexte oriente sur la(les) localisation(s) possible(s) du saignement (relecture du compte rendu de la coloscopie récente). Il ne faut pas oublier qu'un saignement retardé (jusqu'à 10 jours après la résection) est possible. Les facteurs de risque sont : polype > 2 cm, pied large pour les polypes pédiculés, polype localisé dans le côlon droit, reprise de traitement antiagrégant/ anticoagulant.

L'électrocoagulation au plasma argon a été prouvée comme efficace dans le traitement des angiectasies et présente l'avantage d'être moins cher que l'électrocoagulation bipolaire. Une injection sous muqueuse est suggérée en cas de lésion supérieure à 1 cm de grand axe et/ ou localisée dans le côlon droit/ cæcum (paroi fine !), afin de réduire le risque de perforation. En cas de saignement d'origine néoplasique,

Tableau 5 : Traitements d'hémostase en fonction de l'étiologie de l'hémorragie digestive basse

Cause	Traitement d'hémostase
Diverticule	TOUT
Angiectasie	Plasma argon
Post-polypectomie/mucosectomie	Sérum adrénaliné + clips ou électrocoagulation mono ou bipolaire
Rectopathie radique	Plasma argon

l'endoscopiste est souvent démuni, la poudre hémostatique étant le seul traitement pouvant être efficace, mais le plus souvent temporairement.

Les colites (ischémiques, infectieuses, inflammatoires) ne relèvent pas d'un traitement endoscopique. La colite ischémique va se caractériser par un respect du rectum (doté d'une double vascularisation) et une transition abrupte entre la muqueuse saine et ischémique. Il n'existe pas de signe pathognomonique d'où l'importance de l'évaluation initiale en termes d'orientation. Pour les autres types de coliques, les lésions hémorragiques saignent en général *a minima*.

En cas d'échec d'hémostase endoscopique ou de récidive hémorragique, il n'y a pas de recommandation spécifique et il existe peu de données dans la littérature. Une seconde coloscopie peut être effectuée en cas de saignement actif et si les conditions de préparation n'étaient pas optimales lors de la première coloscopie. Le chirurgien doit être informé en cas d'échec d'hémostase.

La récidive hémorragique est fréquente en cas d'origine diverticulaire (9-47 %) ou d'angiectasie (58-64 % à 2 ans) (30-32). Les diverticules sont multiples et la technique d'hémostase peut être complexe. De nouvelles angiectasies peuvent apparaître ou des lésions synchrones avoir été ratées lors d'une première endoscopie.

- **Rectosigmoïdoscopie**

Dans le contexte d'une HDB, la rectosigmoïdoscopie a une place très limitée. La tentation de réaliser un examen court, sans préparation complexe, sans anesthésie est grande. Pour autant, la rentabilité de cet examen est très faible et il ne doit donc pas être demandé dans ce contexte. Même pour une rectopathie radique, une préparation complète est indispensable.

Tableau 6 : Recommandations de l'ESGE (2021)[16] sur la gestion des anticoagulants et antiagrégants lors d'une hémorragie digestive basse

<table>
<tr><th colspan="2">Anticoagulants</th><th colspan="2">Antiagrégants</th></tr>
<tr><td colspan="2">L'ESGE suggère de ne pas interrompre les AVK (antivitamine K) ou les AOD (anticoagulant direct) chez les patients ayant une hémorragie digestive de faible abondance, soit un score d'Oakland ≤ 8
Recommandation faible, niveau de preuve faible</td><td colspan="2">L'ESGE ne recommande pas la transfusion de plaquettes, en routine, chez les patients avec hémorragie digestive basse, prenant des antiagrégants. Recommandation forte, faible niveau de preuve.</td></tr>
<tr><td colspan="2">L'ESGE recommande d'arrêter les AVK ou les AOD chez les patients ayant une hémorragie abondante et de corriger les paramètres de la coagulation selon la sévérité de l'hémorragie, et le risque thrombotique.
Recommandation forte, niveau de preuve faible</td><td>L'ESGE recommande l'arrêt de l'aspirine chez les patients prenant de l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire et considérer l'arrêt permanent en fonction de l'avis du spécialiste référent. Recommandation forte, faible niveau de preuve.</td><td>L'ESGE ne recommande pas l'arrêt de l'aspirine chez les patients prenant une faible dose d'aspirine en prévention secondaire d'un évènement cardio-vasculaire. Si l'aspirine est interrompue, elle doit être reprise au plus vite, préférablement dans les 5 jours, ou plus rapidement si hémostase a été effectuée et en l'absence de signe de saignement. Recommandation forte, niveau de preuve moyen.</td></tr>
<tr><td>Chez les patients ayant une instabilité hémodynamique, sous AVK, il est recommandé d'administrer en intraveineux de la vitamine K et du PPSP ou à défaut des PFC en l'absence de PPSB disponible.
Recommandation forte, niveau de preuve faible</td><td>Chez les patients ayant une instabilité hémodynamique, sous AOD, l'ESGE suggère l'utilisation des antidotes (idarucizumab pour le dabigatran, et l'andexanet ou le PPSB chez les patients traités par un anti-facteur Xa) en coordination/consultation avec les spécialiste de l'hémostase si le saignement est persistant et/ou récurrent avec instabilité hémodynamique.
Recommandation faible, niveau de preuve faible</td><td colspan="2">L'ESGE ne recommande pas, en routine, l'arrêt de la bi-antiagrégation (faible dose d'aspirine et antagoniste du récepteur P2Y12) avant un avis cardiologique. La poursuite de l'aspirine est recommandée, l'antagoniste du récepteur P2Y12 peut être continué ou arrêté en fonction de la sévérité de l'hémorragie et du risque ischémique. Si l'antagoniste du récepteur P2Y12 est arrêté, il doit être repris dans les 5 jours s'il est toujours indiqué. Recommandation forte, faible niveau de preuve.</td></tr>
<tr><td colspan="2">L'ESGE recommande de reprendre les anticoagulants après une hémorragie digestive basse si en cas d'indication d'anticoagulation à long terme. Recommandation forte, niveau de preuve moyen.</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="2">L'ESGE recommande de reprendre l'anticoagulation (AVK ou AOD) le plus rapidement possible à partir de 7 jours après l'interruption. Recommandation faible, niveau de preuve faible.</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="2">Chez les patients à haut risque de thrombose, une reprise de l'anticoagulation plus rapide est recommandée, préférablement dans les 72h, par héparine en thérapie temporaire. Forte recommandation, niveau de preuve très bas.</td><td colspan="2"></td></tr>
</table>

Gestion des antiagrégants et des anticoagulants

L'utilisation des anticoagulants et des antiagrégants est rapporté chez plus de 30 % des patients ayant une HDB aiguë, avec 2 à 5 % des patients recevant des thérapies complexes, incluant une bithérapie antiagrégante, ou une combinaison d'anticoagulant et d'antiagrégant plaquettaire (8,33). La prise en charge de ces traitements antithrombotiques nécessite généralement une approche multidisciplinaire en fonction du risque de récidive hémorragique, et de thrombose. La littérature scientifique est très pauvre pour l'hémorragie digestive basse, les données sont issues de la prise en charge des hémorragies hautes, ou de toute hémorragie. Une méta-analyse incluant 43 essais randomisés contrôlés a montré que l'anticoagulation par dabigatran et rivaroxaban était liée à une augmentation du risque de saignements digestifs en comparaison avec les anticoagulants conventionnels (AVK) (OR > 1,7) (34). Cependant le risque pour l'HDB n'était pas significatif entre les deux groupes (OR = 0,88).

La correction des paramètres hémostatiques est une urgence, mais elle ne doit pas retarder un geste d'hémostase. Si une coloscopie est envisagée, l'obtention de paramètres d'hémostase satisfaisants avant le geste est moins importante que s'il s'agissait d'un examen programmé.

Le **tableau 6** résume la gestion des antiagrégants et anticoagulants selon les recommandations européennes de l'ESGE de 2021.

Conclusion

L'hémorragie digestive basse présente une situation clinique très hétérogène et variée. Elle cesse spontanément dans la majorité des cas, mais la récidive est fréquente. La morbi-mortalité n'est pas négligeable, notamment chez la personne âgée. Les causes les plus fréquentes sont les diverticules, les hémorroïdes et les colites. L'anamnèse, un examen clinique et un bilan sanguin constituent la prise en charge initiale, avec pour objectif de faire le diagnostic positif d'HDB et de déterminer sa gravité, voire la cause potentielle. Une fois les mesures générales mises en œuvre (décision d'hospitalisation, stabilisation, transfusion), le degré de gravité et l'aspect actif ou non du saignement doivent conduire à décider soit d'une coloscopie après préparation colique (rapide ou quand possible) soit d'une angioTDM suivie éventuellement d'une artério-embolisation. Cette seconde option est beaucoup moins souvent nécessaire, mais revêt un caractère urgent à très court terme en cas d'hémorragie grave avec patient non stabilisable. Une gastroscopie doit être envisagée en cas de doute avec une hémorragie d'origine haute. L'hémostase endoscopique est réalisée si une lésion avec saignement actif ou signes de saignement récents est identifiée. Elle s'appuie principalement sur la pose de clips métalliques (standards ou OTSC) ou l'électrocoagulation mono/ bipolaire.

Bibliographie

1. Okamoto N, Tominaga N, Sakata Y, *et al.* Lower Rebleeding Rate after Endoscopic Band Ligation than Endoscopic Clipping of the Same Colonic Diverticular Hemorrhagic Lesion: A Historical Multicenter Trial in Saga, Japan. *Intern Med Tokyo Jpn* 2019; 58: 633–638.
2. Kawano K, Takenaka M, Kawano R, *et al.* Efficacy of Over-The-Scope Clip Method as a Novel Hemostatic Therapy for Colonic Diverticular Bleeding. *J Clin Med* 2021; 10: 2891.
3. Tapaskar N, Jones B, Mei S, *et al.* Comparison of clinical prediction tools and identification of risk factors for adverse outcomes in acute lower GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 1005-1013. e2.
4. Oakland K, Jairath V, Uberoi R, *et al.* Derivation and validation of a novel risk score for safe discharge after acute lower gastrointestinal bleeding: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 635–643.
5. Farrell JJ, Friedman LS. Review article: the management of lower gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1281–1298.
6. Wong Kee Song LM, Baron TH. Endoscopic management of acute lower gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1881–1887.
7. Strate LL, Ayanian JZ, Kotler G, *et al.* Risk factors for mortality in lower intestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2008; 6: 1004–1010; quiz 955-.
8. Oakland K, Guy R, Uberoi R, *et al*. Acute lower GI bleeding in the UK: patient characteristics, interventions and outcomes in the first nationwide audit. *Gut* 2018; 67: 654–662.
9. Newman J, Fitzgerald JEF, Gupta S, *et al*. Outcome predictors in acute surgical admissions for lower gastrointestinal bleeding. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel* 2012; 14: 1020–1026.
10. Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, *et al.* Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1633–1641.
11. Jp H, S G, E K, *et al.* Lower gastrointestinal bleeding: incidence, etiology, and outcomes in a population-based setting. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 25. Epub ahead of print January 2013. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835948e3.
12. Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 419–424.
13. ASGE Standards of Practice Committee, Pasha SF, Shergill A, *et al.* The role of endoscopy in the patient with lower GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 875–885.
14. Strate LL, Gralnek IM. ACG Clinical Guideline: Management of Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 459–474.
15. Oakland K, Chadwick G, East JE, *et al*. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2019; 68: 776–789.
16. Triantafyllou K, Gkolfakis P, Gralnek IM, *et al*. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2021; 53: 850–868.
17. Yuhara H, Corley DA, Nakahara F, *et al.* Aspirin and non-aspirin NSAIDs increase risk of colonic diverticular bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol* 2014; 49: 992–1000.
18. Laine L, Shah A. Randomized trial of urgent *vs.* elective colonoscopy in patients hospitalized with lower GI bleeding. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2636–2641; quiz 2642.
19. Camus M, Khungar V, Jensen DM, *et al.* Origin, Clinical Characteristics and 30-Day Outcomes of Severe Hematochezia in Cirrhotics and Non-cirrhotics. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 2732–2740.

20. Almaghrabi M, Gandhi M, Guizzetti L, *et al*. Comparison of Risk Scores for Lower Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e2214253.

21. Rossetti A, Buchs NC, Breguet R, *et al.* Transarterial embolization in acute colonic bleeding: review of 11 years of experience and long-term results. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 777–782.

22. Yata S, Ihaya T, Kaminou T, *et al.* Transcatheter arterial embolization of acute arterial bleeding in the upper and lower gastrointestinal tract with N-butyl-2-cyanoacrylate. *J Vasc Interv Radiol JVIR* 2013; 24: 422–431.

23. Yi WS, Garg G, Sava JA. Localization and definitive control of lower gastrointestinal bleeding with angiography and embolization. *Am Surg* 2013; 79: 375–380.

24. Green BT, Rockey DC, Portwood G, *et al.* Urgent colonoscopy for evaluation and management of acute lower gastrointestinal hemorrhage: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2395–2402.

25. Strate LL, Naumann CR. The role of colonoscopy and radiological procedures in the management of acute lower intestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2010; 8: 333–343; quiz e44.

26. Ohyama T, Sakurai Y, Ito M, *et al.* Analysis of urgent colonoscopy for lower gastrointestinal tract bleeding. *Digestion* 2000; 61: 189–192.

27. Jensen DM, Machicado GA, Jutabha R, *et al*. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N Engl J Med* 2000; 342: 78–82.

28. Oakland K, Isherwood J, Lahiff C, *et al*. Diagnostic and therapeutic treatment modalities for acute lower gastrointestinal bleeding: a systematic review. *Endosc Int Open* 2017; 5: E959–E973.

29. Niikura R, Nagata N, Aoki T, *et al*. Predictors for identification of stigmata of recent hemorrhage on colonic diverticula in lower gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: e24-30.

30. Aytac E, Stocchi L, Gorgun E, *et al.* Risk of recurrence and long-term outcomes after colonic diverticular bleeding. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 373–378.

31. Becq A, Rahmi G, Perrod G, *et al.* Hemorrhagic angiodysplasia of the digestive tract: pathogenesis, diagnosis, and management. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 792–806.

32. Swanson E, Mahgoub A, MacDonald R, *et al.* Medical and endoscopic therapies for angiodysplasia and gastric antral vascular ectasia: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2014; 12: 571–582.

33. Radaelli F, Frazzoni L, Repici A, *et al.* Clinical management and patient outcomes of acute lower gastrointestinal bleeding. A multicenter, prospective, cohort study. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2021; 53: 1141–1147.

34. Miller CS, Dorreen A, Martel M, *et al.* Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2017; 15: 1674-1683.e3.

ABRÉVIATIONS

AOD : anticoagulants oraux directs

AVK : antivitamine K

ESGE : European Society of Gastrointestinal Endoscopy

HDB : hémorragie digestive basse

RAI : recherche d'agglutinines irrégulières

PAS : pression artérielle systolique

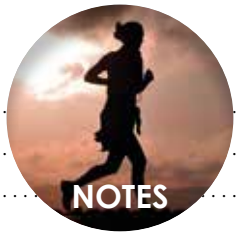
FC : fréquence cardiaque

TDM : tomodensitométrie

5

Les cinq points forts

- L'hémorragie digestive basse cesse spontanément dans 80 % des cas mais la récidive est fréquente.
- Les causes les plus fréquentes d'hémorragie digestive basse sont les diverticules, la pathologie ano-rectale et les colites. Une gastroscopie doit être envisagée en cas de doute sur une hémorragie d'origine haute, car dans 10 à 15 % des cas l'hémorragie est d'origine haute.
- Le score d'Oakland permet d'identifier lorsqu'il est ≤ à 8, les patients à faible risque de complications, pouvant être gérés en ambulatoire.
- La coloscopie après préparation colique est l'examen de référence pour le diagnostic étiologique et le traitement d'hémostase. Son rendement diagnostique est augmenté si elle est réalisée dans les 24 premières heures.
- En cas d'hémorragie digestive basse grave avec patient instable (*shock index* > 1 : fréquence cardiaque / tension artérielle systolique), l'angioscanner suivi éventuellement d'une embolisation artérielle doit être réalisé en urgence, en première intention.


NOTES

Gastro-entéro-anastomose sous écho-endoscopie : comment simplifier la procédure ?

Thierry PONCHON

Hôpital Édouard Herriot - HCL - 5 Place D'arsonval, 69437 Lyon - 3e Arrondissement (France)

thierry.ponchon@chu-lyon.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les indications de la gastro-entéro-anastomose sous échoendoscopie
- Connaître le matériel indispensable à la procédure
- Connaître les différentes modalités techniques de la procédure
- Connaître les techniques endoscopiques de rattrapage en cas de complication

LIENS D'INTÉRÊT

Aucun

MOTS-CLÉS

Sténose duodénale, gastro-entéro anastomose, cancer du pancréas

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Préambule

La gastro-entéro-anastomose sous écho-endoscopie (GEA-E) est une technique nouvelle dont le principe est simple (anastomoser estomac et intestin grêle). Elle est réalisée le plus souvent dans un contexte palliatif. Il s'agit en réalité d'une avancée majeure pour l'endoscopie digestive en réalisant une technique qui était jusqu'alors chirurgicale.

Indications

Les indications sont un peu plus larges que celle de la GEA chirurgicale :

- La GEA-E est quasiment exclusivement utilisée en situation palliative pour assurer l'alimentation par voie orale des patients en cas de sténose cancéreuse de l'antre gastrique ou du duodénum. En cas d'ictère concomitant, le risque de reflux biliaire à travers les prothèses biliaires posées sous échoendoscopie (hépaticogastrostomie, cholédocoduodénostomie) conduit à poser de plus en plus l'indication de GEA-E dans les suites de ces drainages biliaires, la GEA-E assurant une meilleure clairance biliaire que la prothèse duodénale.
- Certaines sténoses duodénales bénignes (notamment pancréatite chronique, dystrophie kystique sur pancréas aberrant, maladie de crohn duodénale) chez des patients non-candidats à une chirurgie sont éligibles.
- En cas de nécessité d'un abord duodénal endoscopique chez des patients avec montage chirurgical, il s'agit alors d'anastomose gastro-jéjunale ou gastro-duodénale permettant le passage d'un duodénoscope ou d'un autre endoscope pour accéder au duodénum initialement exclu.
- La GEA-E peut être utilisée pour les syndromes de l'anse afférente, qui est une obstruction de l'anse afférente après chirurgie. La GEA-E court-circuite la zone sténosée et permet ainsi de vider l'anse afférente.
- Une variante de la GEA-E dans certaines indications est l'entéro-entérostomie guidée par échoendoscopie.

Technique

La GEA-E est une procédure de dérivation gastro-duodénale ou gastro-jéjunale, sans résection gastrique.

Nous allons prendre comme modèle la technique de GEA-E pour une sténose duodénale par cancer de la tête du pancréas.

Le principe est de mettre sous écho-endoscopie une prothèse d'apposition luminale c'est-à-dire métallique, entièrement couverte, en forme de diabolo, qui rapproche et finit par fusionner la paroi gastrique et la paroi intestinale, tout en évitant une fuite péritonéale. Cette prothèse sera positionnée entre la paroi postérieure de l'estomac et l'angle duodéno-jéjunal ou une anse jéjunale proximale. L'utilisation d'une prothèse d'apposition luminale avec cystotome intégré est obligatoire et est le matériel-clef de la procédure. En effet, l'extrémité du cathéter porteur de la prothèse comporte une électrode qui permet de percer les deux parois digestives très facilement directement sans fil-guide par un courant de coupe pure. À ce jour, 2 compagnies fournissent ce type de cathéter. Les prothèses de 15 ou 20 mm de diamètre sont les prothèses adaptées à cette procédure.

Les difficultés sont de 2 types :

- Repérer l'anse intestinale adéquate
- Traverser les parois gastrique et intestinale de manière à ce que l'extrémité du cathéter de la prothèse soit suffisamment enfoncée dans la lumière intestinale pour permettre le largage de la collerette distale, l'anse visée étant évidemment mobile.

La clef est de remplir le plus possible de liquide l'anse visée pour avoir une cible facile et pour déployer aisément la prothèse.

Plusieurs techniques ont été décrites mais deux principales prédominent. La technique assistée est la plus sécuritaire. S'il est possible d'avoir encore accès au duodénum distal ou au jéjunum proximal par les voies naturelles à travers la sténose avec un fil-guide, il est mis en place sur ce fil-guide un dispositif qui va permettre de repérer l'anse. Il peut s'agir d'un cathéter de type nasokystique ou nasobiliaire de diamètre de 7 à 10 F, d'un ballonnet qui peut servir de cible ou encore d'un cathéter muni de deux ballons permettant d'isoler une portion du duodénum ou du jéjunum proximal (EPASS technique « EUS-guided double-balloon-occluded gastroenterostomy bypass »). Ce dernier dispositif n'est pas disponible en France. L'anse intestinale à ponctionner peut alors être remplie de liquide (ici un mélange de sérum physiologique, de colorant bleu et de produit de contraste) par une pompe péristaltique. L'administration d'un antipéristaltique (Glucagon) est nécessaire pour éviter une vidange trop rapide de l'anse. Celle-ci est repérée à partir de l'estomac sous écho-endoscopie et est ponctionnée directement avec le cathéter cystotome-prothèse. Dès l'extrémité du cathéter dans la lumière intestinale, le déploiement de la prothèse se déroule en 4 étapes bien codifiées essentiellement sous contrôle échoendoscopique : 1) Largage de la collerette distale ; 2) Retrait du cathéter pour réalisation de l'apposition luminale ; 3) Largage de la collerette proximale dans le canal opérateur ; 4) Poussée du cathéter porteur pour permettre le déploiement complet de la collerette proximale en dehors du canal opérateur. La technique directe est utilisée lorsqu'aucun accès au duodénum distal ou au jéjunum proximal n'est possible. Celui-ci est repéré par écho-endoscopie comme étant une anse qui longe la grande courbure puis est ponctionné par une aiguille, habituellement de 19G, qui permet d'injecter du produit de contraste pour confirmer le bon positionnement de l'aiguille et la nature de l'anse ponctionnée et qui permet ensuite d'injecter du liquide de façon à distendre l'intestin. La suite de la procédure est similaire à celle employée pour la première technique. Quant au fil-guide, il permet certes de sécuriser la route mais peut aussi repousser l'anse quand la prothèse est avancée. Son utilisation n'est donc pas souhaitable en première intention.

Résultats – Morbidité

Une méta-analyse récente montre que la GEA-E a un moindre résultat technique que la GEA chirurgicale ou que la prothèse duodénale (moins 5 % en valeur absolue), mais que le taux de morbidité et les résultats sur le plan clinique sont les mêmes entre GEA-E, GEA chirurgicale et prothèse duodénale. Le point fort de la GEA-E (comme la GEA) par rapport à la prothèse est le maintien de l'effet clinique, la prothèse duodénale exposant au risque d'obstruction précoce. Par le passé, la prothèse duodénale dans un contexte palliatif était préférée pour éviter un geste chirurgical même limité. La GEA-E semble maintenant s'imposer comme la meilleure solution à la fois non invasive et à la fois plus efficace dans le temps. Elle est même recommandée comme traitement de première intention par l'ESGE en 2022.

Une autre question est celle de sa faisabilité en cas d'ascite. Une publication récente a comparé GEA-E à GEA chirurgicale. Bien que les cas endoscopiques aient été plus avancés avec un score ASA plus défavorable, les résultats techniques et cliniques ont été équivalents et excellents pour les 2 techniques. Mais la morbidité (8 % pour GEA-E) et le taux récidive de l'obstruction ont été moindres avec GEA-E.

La morbidité totale est de 11-12 % et la morbidité sévère entre 3 et 5 %. Il s'agit essentiellement à la phase précoce de mauvais déploiement de la prothèse avec risque de péritonite et à la phase plus tardive, de migration de la prothèse, d'obstruction de celle-ci et d'ulcérations intestinales en regard de l'extrémité distale de la prothèse.

Échec technique et modalités de prise en charge immédiate

La principale cause d'échec technique est la malposition de la prothèse d'apposition luminale avec notamment une collerette distale positionnée entre l'estomac et la paroi intestinale. Dans ce cas, 2 situations sont possibles : 1) l'extrémité distale du cathéter de la prothèse est dans l'intestin cible et il est donc possible d'introduire un fil-guide pour sécuriser l'accès et ensuite mettre en place une prothèse entièrement couverte œsophagienne, par exemple, pour réaliser l'anastomose. 2) En cas d'impossibilité d'introduction d'un fil-guide dans l'anse intestinale ou cas d'échec de la première technique de sauvetage, une technique NOTES devra être employée. Enfin, en cas d'échec des techniques endoscopiques de sauvetage, une prise en charge chirurgicale sera nécessaire.

Perspectives

La GEA-E est une première étape vers les anastomoses digestives endoscopiques de tous types par exemple pour endoscopie bariatique. Restera à clarifier le devenir de la prothèse elle-même à long terme, l'anastomose ayant tendance à se refermer après l'ablation de celle-ci.

Références

Cheung SLH, Teoh AYB. Optimal Management of Gastric Outlet Obstruction in Unresectable Malignancies ; Gut Liver 2022 ; 16 : 190-197.

Papanikolaou IS, Siersema P. Gastric Outlet Obstruction: Current Status and Future Directions. Gut Liver 2022 ; 16 : 667-675.

Bomman S *et al*. Endoscopic ultrasound-guided gastroenterostomy versus surgical gastrojejunostomy in treatment of malignant gastric outlet obstruction: Systematic review and meta-analysis. Endosc Int Open 2022; 10: E361-E365.

Van der Merwe SW *et al*. Therapeutic endoscopic ultrasound : European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guideline. Endoscopy 2022; 54: 185-205.

Abbas A *et al*. Endoscopic ultrasound-guided gastroenterostomy versus surgical gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction in patients with peritoneal carcinomatosis. Endoscopy 2022 ; 54 : 671-679.

ABRÉVIATIONS

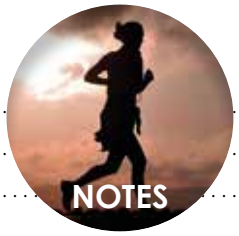
GEA-E : Gastro-entéro-anastomose endoscopique

GEA : Gastro-entéro-anastomose

5

Les cinq points forts

- L'indication principale de la gastro-entéro-anastomose sous échoendoscopie est l'obstruction digestive haute antro-duodénale tumorale en contexte palliatif.
- Cette technique devrait remplacer progressivement la prothèse duodénale.
- L'utilisation d'une prothèse d'apposition luminale avec cystotome intégré dans le cathéter est obligatoire.
- La technique est aujourd'hui bien codifiée et nécessite l'utilisation d'un dispositif de remplissage de l'anse digestive visée.
- En cas d'échec technique immédiat, les procédures endoscopiques de recours doivent être connues pour éviter la chirurgie.


NOTES

Cholangiocarcinome hilaire : quelle prise en charge endoscopique ?

Benoît BORDAÇAHAR

Clinique Claude Bernard - 9 avenue Louis Armand - 95120 Ermont (France)

drbordacahar@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les indications de la gastro-entéro-anastomose sous échoendoscopie
- Connaître le matériel indispensable à la procédure
- Connaître les différentes modalités techniques de la procédure
- Connaître les techniques endoscopiques de rattrapage en cas de complication

LIEN D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt avec sa communication

MOTS-CLÉS

Multidisciplinarité, drainage endoscopique, résécabilité

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Définition et diagnostics différentiels

Le cholangiocarcinome est une tumeur primitive maligne développée à partir de l'épithélium biliaire, correspondant à un adénocarcinome dans plus de 90 % des cas, pouvant être intra- ou extra-hépatique. Ce cancer touche préférentiellement les hommes (sexe-ratio 2) et survient le plus souvent après 60 ans (1).

S'il reste rare (2-3 % des cancers digestifs, 10-15 % des cancers primitifs hépato-biliaires), son pronostic n'en demeure pas moins sombre compte tenu d'un diagnostic souvent tardif à un stade localement avancé, avec des taux de survie à 1 et 5 ans respectivement de 25 % et 7 % (2).

Certains facteurs de prédisposition bien connus ne permettent d'expliquer que 5 à 10 % des cholangiocarcinomes : les causes d'inflammation chronique des voies biliaires (la cholangite sclérosante primitive, la lithiase biliaire, la cholangite bactérienne récidivante et les infections parasitaires), les malformations congénitales (le kyste du cholédoque, la fibrose hépatique congénitale, le syndrome de Caroli et les anomalies de la jonction bilio-pancréatique), les maladies chroniques du foie (les hépatites virales B et C, le syndrome métabolique, la papillomatose et la cirrhose) et le tabagisme.

Le cholangiocarcinome péri-hilaire (CPH), également appelé tumeur de Klatskin, correspond aux cholangiocarcinomes extra-hépatiques atteignant à la fois le canal hépatique commun et la convergence biliaire supérieure. Il représente 50 % à 60 % des cholangiocarcinomes extra-hépatiques. Les autres tumeurs malignes péri-hilaires sont représentées par les tumeurs intra-hépatiques envahissant le hile et dont la prise en charge est similaire à celle des CPH.

Avec 90 % de lésions hilaires tumorales, les diagnostics différentiels du cholangiocarcinome péri-hilaire sont rares. Cependant, ces derniers étant bénins, ils doivent systématiquement être évoqués devant un tableau d'ictère associé à une atteinte péri-hilaire sur le bilan morphologique, compte tenu de l'enjeu thérapeutique. Les diagnostics différentiels à éliminer sont la cholangite sclérosante, le syndrome de Mirizzi, la cholangite auto-immune à IgG4, la cholangite à éosinophiles, l'échinococcose alvéolaire.

La présentation clinique, bien qu'aspécifique, est le plus souvent représentée par un ictère d'apparition progressive, associé ou parfois précédé d'un prurit. Un tableau d'altération de l'état général avec un amaigrissement parfois important s'installe ensuite rapidement.

Classifications

Plusieurs classifications sont disponibles pour la caractérisation des CPH.

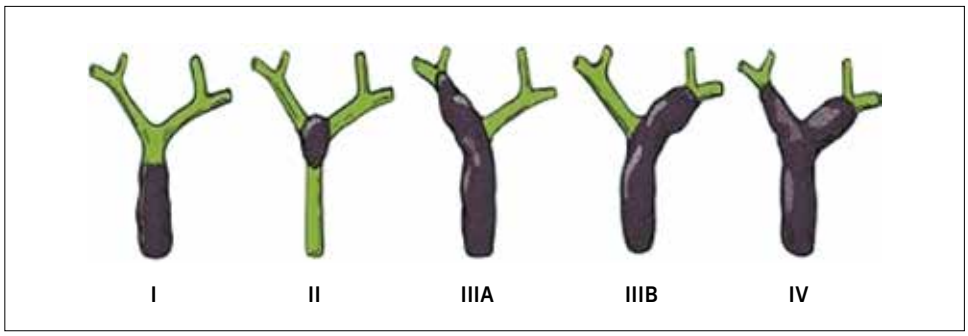
La plus ancienne et toujours la plus utilisée, est celle de Bismuth et Corlette, publiée en 1975 puis en 1992 (5) (**figure 1**). Cette classification n'est basée que sur le niveau proximal d'extension endo-biliaire de la tumeur. Sa principale limitation est qu'elle ne prend pas en compte l'éventuelle atteinte vasculaire associée, sous-estimant ainsi l'extension tumorale chez près d'un tiers des patients. Très simple d'utilisation, elle ne permet cependant pas à elle seule de prédire la résécabilité.

La classification de l'équipe de Zurich établie en 2011, prend en compte la taille de la tumeur, les envahissements biliaire, vasculaire artériel et portal, ganglionnaire et métastatique, le volume du futur foie restant et l'existence d'une maladie chronique du foie sous-jacente. Malgré son caractère exhaustif, elle demeure peu utilisée en pratique courante (6).

L'équipe de Rennes en 2013 a proposé la classification XY, plus simple et pragmatique, qui repose sur l'atteinte de la confluence des canaux biliaires des segments II et III au niveau du lobe gauche (7) (**figure 2**). Le type X fait référence aux cancers péri-hilaires envahissant les segments B2-B3, quelle que soit leur étendue à droite et rarement résécables : hépatectomie gauche étendue au segment antérieur droit et au segment I (nécessite un canal sectoriel postérieur droit de longueur suffisante pour obtenir une marge carcinologique satisfaisante). Le type Y fait référence aux cancers péri-hilaires épargnant la convergence des voies biliaires du lobe gauche (segments II et III, B2-B3) et qui sont toujours résécables : hépatectomie droite élargie aux segments I et IV.

Enfin, la classification TNM-UICC-AJCC, dont la 8e édition en fait la plus récente (2017), constitue la classification de référence pour la standardisation du compte rendu anatomopathologique et définit plusieurs stades pronostiques (8).

Figure 1 : Classification des cholangiocarcinomes selon Bismuth et Corlette



Type I : lésion atteignant le plancher de la convergence ; persistance d'une communication foie droit/foie gauche

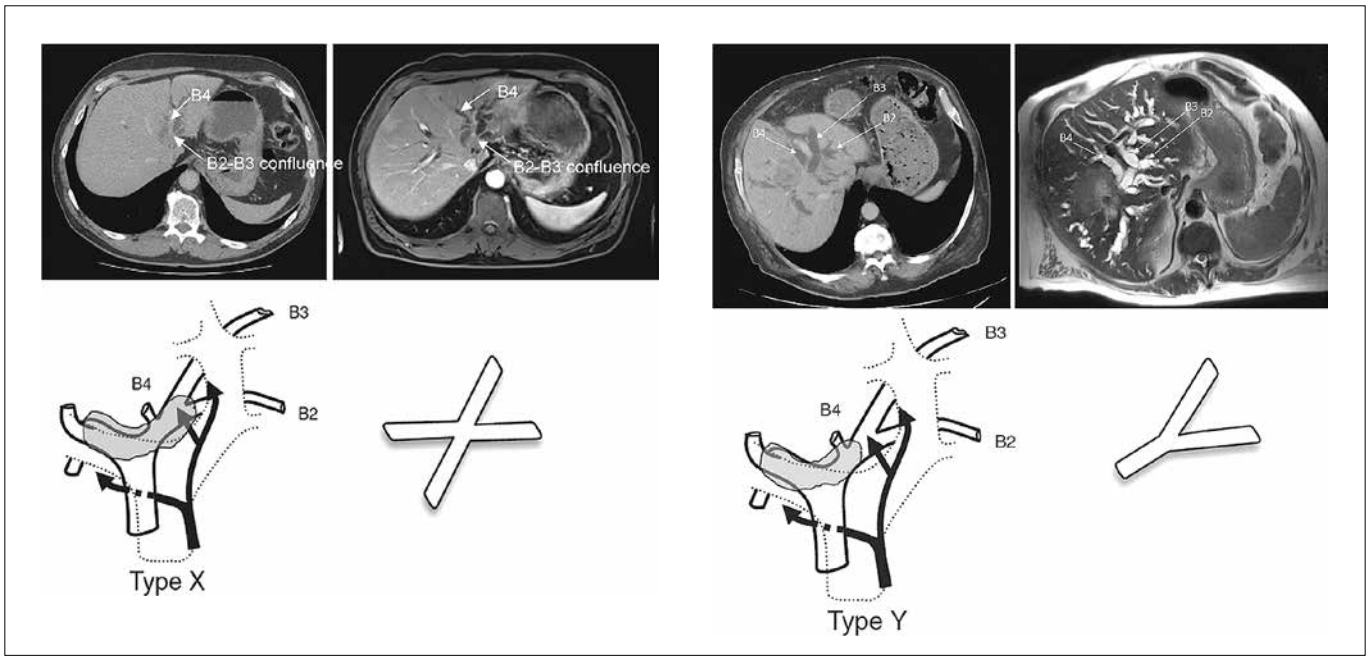
Type II : lésion atteignant le toit de la convergence ; absence de communication foie droit/foie gauche

Type IIIa : lésion de la convergence envahissant les canaux biliaires secondaires à droite

Type IIIb : lésion de la convergence envahissant les canaux biliaires secondaires à gauche

Type IV : lésion de la convergence envahissant le canal biliaire droit et le canal biliaire gauche avec atteinte bilatérale des canaux biliaires secondaires

Figure 2 : Classification XY de l'équipe de Rennes, basée sur l'atteinte de la confluence des canaux du lobe gauche (B2-B3)



Bilan pré-thérapeutique

Le bilan morphologique associe l'échographie, la tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP) triphasique et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) hépatique.

L'échographie est souvent l'examen initial réalisé devant la découverte de l'ictère cholestatique qui permet d'objectiver la dilatation des voies biliaires intra-hépatiques sans dilatation des voies biliaires extra-hépatiques.

La TDM TAP triphasique permet de localiser le niveau de l'obstruction biliaire et met parfois en évidence la tumeur lorsque celle-ci prend la forme d'une masse. Elle évalue également le parenchyme hépatique (dysmorphique ou non) et son volume, ainsi que l'existence d'adénopathies régionales. Son rôle déterminant est de permettre l'évaluation de l'atteinte vasculaire artérielle et portale, notamment par des séquences de reconstruction, qui guideront la stratégie thérapeutique. Une volumétrie hépatique TDM doit être réalisée dès lors qu'une hépatectomie majeure est envisagée.

L'IRM hépatique constitue l'examen de référence pour déterminer l'extension hépatique et biliaire, en précisant le niveau d'atteinte en amont et en aval et l'envahissement ou non des canaux biliaires secondaires. Elle doit impérativement comporter des séquences de cholangiographies (cholangio-IRM) et des séquences avec injection de gadolinium.

Le bilan d'imagerie en coupes doit toujours être réalisé avant tout drainage biliaire, qu'il soit radiologique ou endoscopique.

La réalisation d'une tomographie par émission de positons au 18F-fluorodésoxyglucose (TEP-FDG) est une option envisageable en complément de la TDM TAP s'il existe un doute concernant la présence de métastases à distance mais ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique. Sa sensibilité est faible en cas de cholangiocarcinome de type infiltrant et diminue en cas de cholangite sclérosante sous-jacente ou de prothèse biliaire plastique en place.

Les marqueurs sériques tumoraux ne sont pas spécifiques des cancers biliaires. Les plus utilisés sont l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) et le carbohydrate antigène (CA) 19-9. Le CA 19-9 a une sensibilité et une spécificité plus élevées, de l'ordre de 80 %, mais il est également élevé en cas d'obstruction biliaire bénigne.

Au terme de ce bilan pré-thérapeutique standardisé, il est indispensable de pouvoir statuer sur la résécabilité tumorale et donc de définir les contre-indications opératoires.

Principes du traitement chirurgical et contre-indications à la résection chirurgicale d'emblée

L'exérèse chirurgicale avec des marges saines (R0) et la transplantation hépatique constituent actuellement l'unique traitement curatif. En l'absence de métastases, ces options thérapeutiques doivent toujours être discutées au sein de centres experts. Cependant, en raison de la complexité des rapports anatomiques de la région péri-hilaire et des modalités d'extension du cholangiocarcinome (transversale et surtout longitudinale), le traitement chirurgical n'est possible que chez une faible proportion des patients au moment du diagnostic.

Le principe du traitement chirurgical repose sur la résection de la voie biliaire principale, de la convergence biliaire supérieure associée à une hépatectomie droite ou gauche, parfois élargie. Compte tenu de leur drainage biliaire à tous les niveaux du hile, les segments I et IVb doivent toujours être réséqués au cours du geste et un curage ganglionnaire (7 ganglions minimum) doit être associé.

Les contre-indications à la chirurgie d'un CPH sont listées dans le **tableau 1**.

Il s'agit principalement de l'existence de métastases à distance ou hépatiques bilatérales, de l'envahissement vasculaire bilatéral, de l'envahissement des ganglions régionaux para-aortiques et cœliaques, d'une hépatopathie sous-jacente (cirrhose avec hypertension portale), d'un volume de foie restant estimé insuffisant et de l'existence de comorbidités sévères (9).

Tableau 1 : Contre-indications à la chirurgie dans le CPH

Contre-indications formelles à la résection chirurgicale des CPH
- Présence de métastases à distance
- Présence de métastases hépatiques bilatérales
- Envahissement d'adénopathies para-aortiques ou cœliaques (N2)
- Envahissement vasculaire bilatéral
- Hépatopathie sous-jacente : cirrhose et hypertension portale, atrophie hépatique
- Comorbidités majeures
Contre-indications relatives à la résection chirurgicale des CPH : Optimisation pré-opératoire indispensable
- Envahissement vasculaire (artère hépatique ou veine porte) controlatéral à l'atteinte biliaire
- Volume du futur foie restant insuffisant sur volumétrie (< 30%) : discuter l'embolisation portale après drainage biliaire
- Extension biliaire bilatérale avec atteinte des canaux biliaires secondaires : évaluation au cas par cas (marges requises 10-20 mm pour R0)

Certaines contre-indications dites relatives doivent être discutées de manière multidisciplinaire pour essayer « d'amener » le patient à une potentielle chirurgie et déterminer la stratégie de préparation préalable optimale. L'objectif étant d'obtenir des marges curatives R0, tout en évitant le risque d'insuffisance hépato cellulaire post résection, qui représente la première cause de mortalité post-opératoire (8-14 %) avec le sepsis. Pour permettre cela, une modulation volumétrique peut être effectuée par embolisation portale de la branche portale du foie qui sera réséquée. Elle doit alors être précédée d'un drainage biliaire indispensable pour permettre l'hypertrophie du futur foie restant dont le volume minimum doit correspondre à plus de 30 % du foie total.

Concernant la transplantation hépatique, sa place est limitée aux patients de moins de 65 ans non métastatiques et en bon état général, chez qui la résection chirurgicale n'est pas possible en raison de l'extension bilatérale aux canaux biliaires secondaires (Bismuth IV). Elle est alors précédée d'une radio-chimiothérapie néoadjuvante selon le protocole de la Mayo Clinic (10).

La cœlioscopie exploratrice préalable au traitement chirurgical constitue un apport non négligeable du bilan de résécabilité, afin d'éliminer notamment une carcinose péritonéale. Bird N *et al* (11) ont ainsi montré sur une large cohorte de plus de 400 patients avec un diagnostic de CPH jugé résécable après bilan morphologique (incluant TDM et IRM avec séquences de cholangio), que 27 % d'entre eux ont finalement été récusé du traitement chirurgical en per-opératoire suite à la cœlioscopie exploratrice.

Indications d'une preuve anatomopathologique et modalités d'obtention

Plusieurs techniques endoscopiques peuvent être utilisées afin d'obtenir une preuve anatomopathologique, avec des rendements diagnostiques différents.

Un algorithme de démarche diagnostique endoscopique dans le CPH est proposé en **figure 3**.

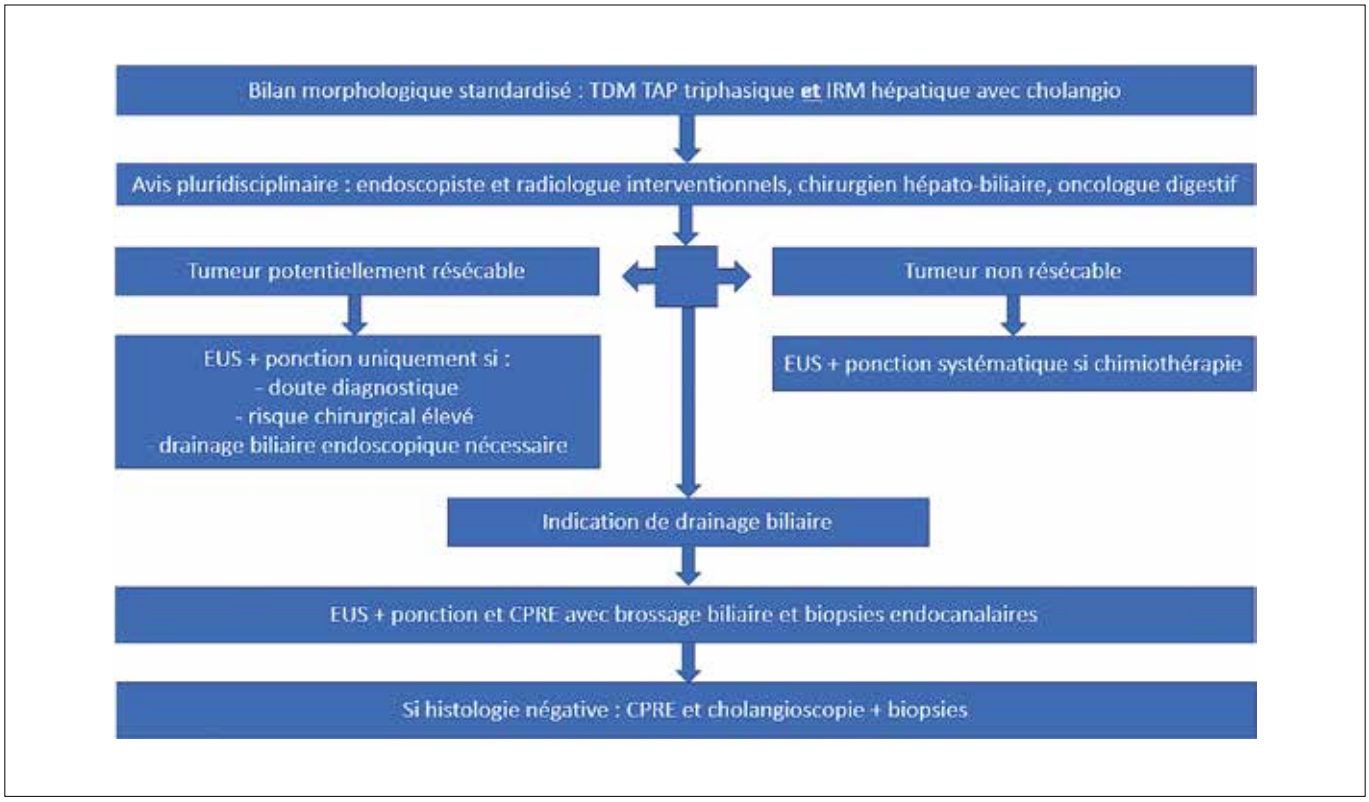
Une confirmation histologique n'est pas obligatoire pour valider la prise en charge chirurgicale chez les patients présentant une tumeur jugée résécable sur le bilan pré-thérapeutique dans les recommandations actuelles. Elle demeure néanmoins hautement recommandée dès lors qu'il existe un doute diagnostique ou sur un terrain à risque après évaluation chirurgicale notamment en cas de maladie chronique du foie sous-jacente (cirrhose). Rappelons en effet que 10 à 20 % des résections hépatiques à visée carcinologique sont réalisées à tort pour des lésions bénignes selon plusieurs séries (12,13).

A contrario, en cas de non résécabilité initiale, une preuve histologique devient indispensable si un traitement par chimiothérapie est envisagé (traitement néo-adjuvant ou palliatif).

Compte tenu de son caractère infiltrant longitudinal, la preuve histologique au cours du CPH est parfois difficile à obtenir, notamment cas de cholangite sclérosante sous-jacente.

Le brossage biliaire réalisé au cours de la CPRE présente une sensibilité de 45 % et une spécificité de 99 % (14). Les biopsies endo-biliaires trans-papillaires réalisées au cours du

Figure 3 : Algorithme de la démarche diagnostique endoscopique dans le CPH



même geste n'améliorent pas la sensibilité (48 %) malgré une spécificité également satisfaisante (99 %). Certains auteurs signalent néanmoins que la rentabilité des biopsies endo-biliaires est liée au nombre de biopsies réalisées avec un gain de sensibilité significatif au-delà de 5 prélèvements (15).

La ponction sous écho-endoscopie permet l'obtention d'un diagnostic histologique dans les formes nodulaires ou une masse est visible, mais sa rentabilité est moindre dans les CPH infiltrants. Son principal atout réside dans la détection et la ponction d'adénopathies régionales tumorales qui vont à la fois confirmer le diagnostic et modifier la stratégie thérapeutique (16).

En cas de projet de transplantation hépatique, la ponction sous écho-endoscopie est contre-indiquée par certaines équipes chirurgicales compte tenu du risque potentiel de dissémination tumorale le long du trajet de ponction (17).

Enfin, en l'absence de diagnostique histologique après recours aux techniques précédentes, l'utilisation de la cholangioscopie au cours d'une nouvelle CPRE permet une visualisation directe de la sténose et la réalisation de biopsies ciblées. Une seule étude prospective à ce jour, incluant un faible nombre de patients, objectivait une supériorité des biopsies réalisées sous cholangioscopie comparativement aux biopsies endo-biliaires sous fluoroscopie (18). Outre son apport sur le diagnostic histologique, la cholangioscopie permet de confirmer ou d'infirmer la stadification établie sur le bilan morphologique initial avec une modification dans la classification de Bismuth ayant intéressé 40 % des patients dans une étude (19).

Indications et modalités du drainage biliaire

Le drainage biliaire doit impérativement être réalisé après la réalisation du bilan pré-thérapeutique standardisé et notamment des imageries en coupes (TDM triphasique et IRM avec séquences de cholangio) après validation au cours d'une discussion pluridisciplinaire.

L'élaboration de cette stratégie thérapeutique est primordiale aussi bien pour valider l'indication du drainage que pour déterminer ses modalités.

Les indications du drainage biliaire au cours du CPH sont répertoriées dans le **tableau** (2).

Le principal adage est de drainer les secteurs fonctionnels et idéalement tout secteur opacifié au cours de la procédure.

En situation palliative, le drainage biliaire est quasiment toujours indiqué, soit pour permettre l'initiation d'une chimiothérapie, soit à visée symptomatique exclusive chez les patients ne souhaitant pas recevoir ce traitement où dont l'état général ne le permet pas. Le choix du type de prothèse utilisée (plastique, métallique couverte ou non couverte) est libre même si le recours aux prothèses métalliques semble diminuer le taux d'angiocholite et de réinterventions en comparaison aux prothèses plastiques (20).

Chez les patients potentiellement opérables, en dehors de la survenue d'une angiocholite ou d'un ictère avec hyperbilirubinémie > 150 µmol/L, l'indication du drainage biliaire pré-opératoire est souvent en lien avec les modalités thérapeutiques choisies : drainage biliaire systématique avant hépatectomie droite et en cas de nécessité d'une modulation volumétrique (embolisation portale) car seul un foie drainé pourra s'hypertrophier.

Concernant les modalités du drainage biliaire au cours du CPH, le choix peut se faire entre la voie rétrograde endoscopique, percutanée transhépatique, voire écho-endoscopique transgastrique avec parfois une association nécessaire de ces techniques.

Un consensus d'experts américains en 2015 concluait qu'un drainage biliaire pré-opératoire était plus facilement réalisé par voie radiologique que par voie endoscopique (21). Plus récemment, deux études contrôlées randomisées ont comparé le drainage biliaire endoscopique et le drainage transhépatique percutané avant la résection chirurgicale pour CPH. La première étude américaine a été arrêtée en raison d'un manque d'inclusion, la seconde, néerlandaise, a été interrompue compte tenu d'une mortalité globale plus élevée dans le groupe drainage biliaire transhépatique percutané, sans montrer de différence entre les taux de complications post-drainage (22,23).

Les recommandations établies en 2021 par la société américaine d'endoscopie digestive (ASGE) concernant le drainage biliaire pour CPH, étaient similaires à celles de la société européenne d'endoscopie digestive (ESGE) de 2017 : privilégier un drainage radiologique à un drainage endoscopique chez les patients opérables (24). Ce choix était principalement basé sur le résultat d'une méta-analyse montrant qu'un succès du drainage biliaire était plus souvent atteint par voie percutanée transhépatique que par voie endoscopique, sans différence sur la survenue d'évènements indésirables ou de la mortalité à 30 jours (25).

Tableau 2 : Indications du drainage endoscopique au cours du CPH

Patient opérable : situation potentiellement curative
- Angiocholite ou hyper-bilirubinémie > 150µmol/L
- Hépatectomie droite envisagée
- Modulation volumétrique (embolisation portale) : drainer le futur foie restant
Patient non opérable : situation palliative
- caractère symptomatique : angiocholite, prurit
- avant chimiothérapie

Pourtant, une étude japonaise a observé un taux de survie globale supérieur chez les patients drainés en pré-opératoire par voie endoscopique comparativement à ceux drainés par voie percutanée transhépatique (26). En analyse multivariée, le drainage percutané transhépatique était un facteur prédictif indépendant d'une diminution du taux de survie globale, et un facteur de risque de dissémination tumorale métastatique.

L'ESGE a établi de nouvelles recommandations publiées en 2022 (27). Elle y recommande désormais le recours initial à un drainage biliaire endoscopique par cholangio-pancréatographie rétrograde (CPRE) ou par écho-endoscopie thérapeutique (EUS-BD) associée plutôt que percutanée transhépatique après échec d'une tentative de drainage par CPRE dans la prise en charge du CPH de type Bismuth III ou IV (recommandation forte, niveau de preuve modéré). Elle précise également que le drainage biliaire par écho-endoscopie thérapeutique (EUS-BD) de type hépatico-gastrostomie devrait être réservé aux patients avec CPH non résécables présentant une dilatation biliaire des voies gauches (recommandation faible, niveau de preuve modéré).

Une étude prospective multicentrique publiée en 2021 a d'ailleurs comparé le drainage endoscopique combinant CPRE et EUS-BD au drainage bilatéral par voie percutanée. L'approche combinée endoscopique montrait un taux de récidive de l'obstruction biliaire à 3 et 6 mois plus faible que l'approche percutanée, sans différence sur la survenue d'évènements indésirables ou sur la mortalité (28).

Au cours du CPH, la seule urgence au drainage biliaire endoscopique est l'angiocholite. Lorsque le drainage en urgence est indispensable, il doit être réalisé *a minima* après la réalisation d'un TDM TAP triphasique, voire si possible d'une IRM hépatique avec séquences de cholangiographie. Si cette dernière n'a pu être effectuée avant le geste chez un patient ne présentant pas de contre-indication évidente à une potentielle chirurgie, l'utilisation de prothèse(s) plastique(s) et non métallique(s) en cas de recours à un drainage endoscopique doit être la règle afin de limiter les artéfacts lors de la réalisation du bilan standardisé pré-thérapeutique ultérieur pour permettre l'évaluation de l'extension biliaire et vasculaire.

Une récente étude multicentrique italienne incluant plus de 600 patients opérés pour CPH a montré le bénéfice d'un drainage biliaire réalisé en centre expert avec un taux d'échec de première tentative de drainage (radiologique ou endoscopique) de 36 % contre 52 % pour les autres centres (29). Cette même étude observait l'impact de la réussite de ce drainage puisque les patients en échec de premier drainage biliaire présentaient un taux de mortalité à 90 jours après la chirurgie significativement plus important.

Il ne semble pas exister de supériorité à un drainage biliaire bilatéral comparativement au drainage unilatéral dans le CPH non résécable (30).

Enfin, l'ablation par radiofréquence (RFA) intra-canalaire est à l'étude depuis plusieurs années dans la prise en charge du CPH non résécable. Une méta-analyse récente incluant 9 études a comparé plus de 200 patients traités par l'association RFA et drainage biliaire endoscopique à un groupe de patients traités par drainage biliaire endoscopique seul (31). On observait un allongement statistiquement significatif de la survie globale dans le groupe RFA de 9,5 mois *versus* 7 mois pour le groupe drainage endoscopique seul.

Conclusion

Le cholangiocarcinome péri-hilaire est une tumeur rare mais dont le pronostic demeure sombre avec une survie médiane inférieure à 6 mois en l'absence de tout traitement et de 12 mois en l'absence de chirurgie. Une survie prolongée n'est possible qu'en cas de résection chirurgicale avec des marges saines R0 mais cette dernière ne s'adresse qu'à une minorité de patients au moment du diagnostic. La complexité des rapports anatomiques du hile hépatique et des modalités d'extension du cholangiocarcinome, nécessite une prise en charge multidisciplinaire au sein d'un centre expert.

Une preuve anatomopathologique du cancer est nécessaire sauf en cas de maladie résécable d'emblée et en l'absence de doute diagnostique. Celle-ci est obtenue par l'échoendoscopie avec ponction et/ ou la CPRE avec brossage et biopsies endobiliaires.

Le drainage biliaire est quasiment toujours nécessaire en contexte palliatif et souvent en situation curative chez les patients potentiellement opérables. L'abord endoscopique rétrograde doit être privilégié, parfois associé à un abord percutané transhépatique, voire échoendoscopique transgastrique en fonction des caractéristiques de la tumeur et des compétences locales.

Références

1. Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, Shaib YH, Hsing AW, *et al*. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Oct;5(10):1221-8.
2. Lepage C, Cottet V, Chauvenet M, Phelip JM, Bedenne L, *et al*. Trends in the incidence and management of biliary tract cancer: a French population-based study. J Hepatol. 2011 Feb;54(2):306-10.
3. Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatol. 2012 Jul;57(1):69-76.
4. Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. Gastroenterology. 2013 Dec;145(6):1215-29.
5. Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg. 1992 Jan;215(1):31-8.
6. Deoliveira ML, Schulick RD, Nimura Y, Rosen C, Gores G, *et al*. New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. Hepatology. 2011 Apr;53(4):1363-71.
7. Boudjema K, Sulpice L, Garnier S, Bretagne JF, Gandon Y, *et al*. A simple system to predict perihilar cholangiocarcinoma resectability. J Gastrointest Surg. 2013 Jul;17(7):1247-56.
8. Lee AJ, Chun YS. Intrahepatic cholangiocarcinoma: the AJCC/UICC 8th edition updates. Chin Clin Oncol. 2018 Oct;7(5):52.
9. Sapisochin G, Ivanics T, Subramanian V, Doyle M, Heimbach JK, *et al*. Multidisciplinary treatment for hilar and intrahepatic cholangiocarcinoma: A review of the general principles. Int J Surg. 2020 Oct;82S:77-81.
10. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, Douglas DD, Burton J, *et al*. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. Gastroenterology. 2012 Jul;143(1):88-98.e3; quiz e14.
11. Bird N, Elmasry M, Jones R, Elniel M, Kelly M, *et al*. Role of staging laparoscopy in the stratification of patients with perihilar cholangiocarcinoma. Br J Surg. 2017 Mar;104(4):418-425.

12. Erdogan D, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM. Morbidity and mortality after liver resection for benign and malignant hepatobiliary lesions. Liver Int. 2009 Feb;29(2):175-80.

13. Juntermanns B, Kaiser GM, Reis H, Saner FH, Radunz S, *et al.* Klatskin-mimicking lesions: still a diagnostical and therapeutical dilemma? Hepatogastroenterology. 2011 Mar-Apr;58 (106):265-9.

14. Navaneethan U, Njei B, Lourdusamy V, Konjeti R, Vargo JJ, *et al.* Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc. 2015 Jan;81(1):168-76.

15. Yang MJ, Hwang JC, Lee D, Kim YB, Yoo BM, *et al.* Factors affecting the diagnostic yield of endoscopic transpapillary forceps biopsy in patients with malignant biliary strictures. J Gastroenterol Hepatol. 2021 Aug;36(8):2324-2328.

16. Malikowski T, Levy MJ, Gleeson FC, Storm AC, Vargas EJ, *et al.* Endoscopic Ultrasound/Fine Needle Aspiration Is Effective for Lymph Node Staging in Patients With Cholangiocarcinoma. Hepatology. 2020 Sep;72(3):940-948.

17. Heimbach JK, Sanchez W, Rosen CB, Gores GJ. Trans-peritoneal fine needle aspiration biopsy of hilar cholangiocarcinoma is associated with disease dissemination. HPB (Oxford). 2011 May;13(5):356-60.

18. Ogawa T, Kanno Y, Koshita S, Masu K, Kusunose H, *et al.* Cholangioscopy- versus fluoroscopy-guided transpapillary mapping biopsy for preoperative evaluation of extrahepatic cholangiocarcinoma: a prospective randomized crossover study. Surg Endosc. 2021 Dec;35(12):6481-6488.

19. Pereira P, Santos S, Morais R, Gaspar R, Rodrigues-Pinto E, *et al.* Role of Peroral Cholangioscopy for Diagnosis and Staging of Biliary Tumors. Dig Dis. 2020;38(5):431-440.

20. Kim JY, Lee SG, Kang D, Lee DK, Park JK, *et al.* The Comparison of Endoscopic Biliary Drainage in Malignant Hilar Obstruction by Cholangiocarcinoma: Bilateral Metal Stents versus Multiple Plastic Stents. Gut Liver. 2021 Nov 15;15(6):922-929.

21. Mansour JC, Aloia TA, Crane CH, Heimbach JK, Nagino M, *et al.* Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement. HPB (Oxford). 2015 Aug;17(8):691-9.

22. Elmunzer BJ, Smith ZL, Tarnasky P, Wang AY, Yachimski P, *et al.* INTERCPT study group and the United States Cooperative for Outcomes Research in Endoscopy (USCORE). An Unsuccessful Randomized Trial of Percutaneous *vs*. Endoscopic Drainage of Suspected Malignant Hilar Obstruction. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Jun;19(6):1282-1284.

23. Coelen RJS, Roos E, Wiggers JK, Besselink MG, Buis CI, *et al.* Endoscopic versus percutaneous biliary drainage in patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018 Oct;3(10):681-690.

24. Qumseya BJ, Jamil LH, Elmunzer BJ, Riaz A, Ceppa EP, *et al.* ASGE guideline on the role of endoscopy in the management of malignant hilar obstruction. Gastrointest Endosc. 2021 Aug;94(2):222-234.e22. doi: 10.1016/j.gie.2020.12.035. Epub 2021 May 20. PMID: 34023067.

25. Moole H, Dharmapuri S, Duvvuri A, Dharmapuri S, Boddireddy R, *et al.* Endoscopic versus Percutaneous Biliary Drainage in Palliation of Advanced Malignant Hilar Obstruction: A Meta-Analysis and Systematic Review. Can J Gastroenterol Hepatol. 2016;2016:4726078.

26. Komaya K, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, *et al.* Verification of the oncologic inferiority of percutaneous biliary drainage to endoscopic drainage: A propensity score matching analysis of resectable perihilar cholangiocarcinoma. Surgery. 2017 Feb;161(2):394-404.

27. Van der Merwe SW, van Wanrooij RLJ, Bronswijk M, Everett S, Lakhtakia S, *et al.* Therapeutic endoscopic ultrasound: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2022 Feb;54(2):185-205.

28. Kongkam P, Orprayoon T, Boonmee C, Sodarat P, Seabmuangsai O, *et al.* ERCP plus endoscopic ultrasound-guided biliary drainage *versus* percutaneous transhepatic biliary drainage for malignant hilar biliary obstruction: a multicenter observational open-label study. Endoscopy. 2021 Jan;53(1):55-62.

29. Giuliante F, Ardito F, Aldrighetti L, Ferrero A, Pinna AD, *et al.* Liver resection for perihilar cholangiocarcinoma: Impact of biliary drainage failure on postoperative outcome. Results of an Italian multicenter study. Surgery. 2021 Aug;170(2):383-389.

30. Hakuta R, Kogure H, Nakai Y, Kawakami H, Maguchi H, *et al.* Unilateral *versus* Bilateral Endoscopic Nasobiliary Drainage and Subsequent Metal Stent Placement for Unresectable Malignant Hilar Obstruction: A Multicenter Randomized Controlled Trial. J Clin Med. 2021 Jan 8;10(2):206.

31. De Jong DM, Fritzsche JA, Audhoe AS, Yi SSL, Bruno MJ, *et al.* Comparison of Intraductal RFA Plus Stent *versus* Stent-Only Treatment for Unresectable Perihilar Cholangiocarcinoma-A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2022 Apr 21;14(9):2079.

ABRÉVIATIONS

ACE : antigène carcino-embryonnaire

ASGE : société américaine d'endoscopie digestive

CA 19-9 : carbohydrate antigène 19-9

CPH : cholangiocarcinome péri-hilaire

CPRE : cholangiographie-pancréatographie rétrograde endoscopique

ESGE : société européenne d'endoscopie digestive

EUS : écho-endoscopie

IRM : imagerie par résonance magnétique

RFA : ablation par radiofréquence intra-canalaire

TEP-FDG : tomographie par émission de positons au 18F-fluorodésoxyglucose

TDM : tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne

5

Les cinq points forts

- La prise en charge des patients avec un cholangiocarcinome péri-hilaire doit être réalisée au sein d'un centre expert incluant radiologues, gastro-entérologues, endoscopistes interventionnels, chirurgiens digestifs et oncologues.
- Une preuve anatomopathologique est indispensable en cas de non résécabilité sur le bilan initial si une chimiothérapie est envisagée (situation néo-adjuvante ou palliative).
- Un bilan pré-thérapeutique morphologique standardisé incluant scanner thoraco-abdominopelvien triphasique et IRM hépatique avec séquences de cholangio IRM est indispensable pour évaluer la résécabilité et préciser les modalités du drainage.
- Le drainage biliaire n'est jamais une urgence en dehors de l'angiocholite. Il convient de privilégier l'abord endoscopique par voie rétrograde (CPRE) ou par échoendoscopie thérapeutique (EUS-BD) à l'abord percutané transhépatique, pour diminuer le risque de dissémination tumorale en cas de tumeur résécable et pour optimiser le confort chez les patients non opérables.
- Seules la résection chirurgicale R0 et la transplantation hépatique permettent d'obtenir une survie prolongée : la chirurgie doit toujours être discutée chez les patients non métastatiques.

Ponction sous échoendoscopie des masses solides du pancréas : les clés du succès

Laurent PALAZZO

43 rue Guersant 75017, Paris, France
dr.palazzo.laurent@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les critères de qualité histopathologique du prélèvement
- Connaître les principes techniques de la ponction
- Connaître les moyens permettant d'optimiser les résultats histopathologiques
- Connaître et gérer les situations à risque d'échec de la ponction

LIENS D'INTÉRÊT

Boston Scientific : organisation de Workshops

MOTS-CLÉS

Masses solides du pancréas ; Adénocarcinome pancréatique ; Diagnostic histopathologique ; Prélèvements échoendoscopiquement guidés ; Aiguilles coupantes de 2e génération ; Profilage moléculaire

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

Les masses solides pancréatiques peuvent être des cancers (primitifs ou secondaires), des tumeurs dites de malignité intermédiaire (tumeur solide et pseudopapillaire, certaines tumeurs neuroendocrines, ...), des tumeurs bénignes (certaines tumeurs neuroendocrines, schwannome, leiomyome, tumeur d'Abrikossoff...), des anomalies embryologiques (rate accessoire intrapancréatique...), ou des masses inflammatoires pseudo tumorales.

- Lorsque les centres experts en chirurgie pancréatique ont publié le bilan de leur expérience dans la prise en charge des tumeurs pancréatiques, il est apparu que dans 6 à 10 % des cas, l'étude histopathologique de la pancréatectomie ne retrouvait aucune tumeur. Dans 25 à 40 % de ces cas de pancréatectomie (incluant 2/3 de duodénopancréatectomie céphalique) dite « blanche », il s'agissait d'une pancréatite autoimmune pseudo tumorale (1).
- L'adénocarcinome ductulaire ne représente que 85 % des cancers pancréatiques. Les autres lésions sont le carcinome épidermoïde, le carcinome à cellules acinaires, le carcinome neuroendocrine, le carcinome indifférencié ostéoclastique-like, la métastase pancréatique d'un cancer d'un autre organe et, dans 1 % des cas, le lymphome pancréatique.
- Lorsque l'on regarde attentivement le résultat des études prospectives contrôlées qui se sont consacrées aux prélèvements échoendoscopiquement guidés chez les patients ayant une masse solide du pancréas sans métastase à distance, on s'aperçoit que l'adénocarcinome pancréatique ne représente que 55 à 70 % des cas, que les masses inflammatoires représentent 15 à 25 % des cas, que les tumeurs neuroendocrines représentent 6 à 15 % des cas, et que les tumeurs rares incluant les métastases pancréatiques d'un cancer d'un autre organe représentent 5 à 15 % des cas (2-4).
- Pour toutes ces raisons, il est indispensable de documenter la nature histopathologique des masses du pancréas, avant toute pancréatectomie pour une suspicion de tumeur pancréatique, mais aussi en cas de cancer avéré par son extension locorégionale (*borderline* ou localement avancé) ou bien à distance, afin de proposer un traitement chimiothérapique néoadjuvant ou palliatif adapté.

FMC HGE : Organisme certifié Qualiopi pour la catégorie "actions de formation"

- Le prélèvement échoendoscopiquement (EE) guidé est utilisé en routine depuis la fin des années 90 soit plus de 25 ans. Sa supériorité en termes d'efficacité (accès à la totalité de la glande, précision diagnostique très élevée) et d'innocuité (risque infime de contamination tumorale du trajet de ponction, risque très bas de complication sévère) par rapport à la voie percutanée (écho ou scanno-guidée) a rapidement positionné cette voie d'abord comme le gold-standard des prélèvements pancréatiques.

Aiguilles d'aspiration : quels résultats ?

Durant une quinzaine d'années, la seule méthode de prélèvements EE-guidés disponible utilisait des aiguilles dites d'aspiration (*Fine Needle Aspiration* : FNA). D'innombrables publications ont rapporté les résultats obtenus par cette méthode pour diagnostiquer la nature des masses solides pancréatiques avec ce type d'aiguille, en termes de sensibilité, spécificité, précision diagnostique, valeur prédictive positive (VPP) et plus important, valeur prédictive négative (valeur réelle d'un prélèvement négatif pour la malignité pour écarter le diagnostic de cancer). Dans les méta-analyses (5), pour le diagnostic d'adénocarcinome pancréatique, la sensibilité moyenne était de 87 %, la spécificité de 96 % et mais la valeur prédictive négative (VPN) ne dépassait pas 65 % ce qui est beaucoup trop bas pour la pratique clinique.

En réalité de multiples aiguilles d'aspiration, ainsi que de multiples manières de prélever, avec ou sans l'aide d'un cytopathologiste présent en salle de prélèvement, ont été testées puis comparées dans des études prospectives randomisées contrôlées, en aveugle afin d'essayer d'améliorer significativement cette sensibilité insuffisante et la VPN médiocre qui en découle :

Trois diamètres d'aiguille en gauge (G) du plus fin au plus épais : 25 G, 22 G, 19 G ont été comparés. 3 hypothèses contradictoires soutenaient ces choix :

- Plus l'aiguille est volumineuse, meilleur est le résultat en termes d'étude histologique ce qui est l'objectif principal.
- Plus l'aiguille est fine, plus elle est flexible et moins elle est dangereuse et donc plus facilement utilisable (surtout pour les prélèvements des masses céphaliques ou du crochet à travers le 2e duodénum).
- Plus l'aiguille est fine, moins la contamination sanguine du prélèvement est importante, et meilleure est l'analyse cytologique en salle d'examen (*Rapid On Site Evaluation* : ROSE) et donc meilleur est le guidage de l'opérateur par le cytopathologiste en salle d'examen pour déterminer le nombre suffisant de passages pour obtenir finalement le bon résultat.

La présence ou l'absence d'un cytopathologiste en salle de prélèvement (ROSE) a été testée. Cette pratique qui insiste sur l'importance de la cytologie sur lames est disponible en routine dans certains pays et notamment les USA, car dans ces pays une rémunération dédiée existe, alors que dans la majorité des pays européens, dont la France, ce n'est pas le cas, nous enjoignant dès le début de notre expérience à favoriser le recueil à visée histopathologique techniqué en paraffine par rapport à l'étude cytologique.

Diverses manières de prélever ont été testées :

- Avec ou sans aspiration continue : l'aspiration augmenterait la quantité de matériel tissulaire recueilli, mais augmenterait la contamination par le sang du recueil, ce qui serait préjudiciable à ROSE et à l'étude cytologique sur lame.
- Avec ou sans stylet : le stylet mousse qui dépasse de l'aiguille protègerait le canal opérateur de l'échoendoscope d'une sortie intempestive de l'aiguille de sa gaine, alors qu'elle est toujours dans l'appareil. En l'absence de stylet, l'aiguille plus souple serait plus facilement utilisable à travers le duodénum, mais la traversée de la paroi digestive et de la graisse et du parenchyme pancréatique non tumoral, pourrait obstruer l'extrémité de l'aiguille et empêcher un recueil satisfaisant.
- Avec une aspiration faible (seringue de 5, 10 ou 20 mL) ou importante (seringue de 60 mL) : plus l'aspiration est forte, plus le recueil serait productif en cellules malignes et en microfragments tissulaires. En cas l'aspiration faible, la contamination du prélèvement par le sang serait moindre et l'étude cytologique serait donc meilleure si ROSE était disponible.
- Avec ou sans la technique du *slow-pull* (retrait lent du stylet) qui consiste à bénéficier d'une pression d'aspiration discrète par capillarité durant une minute environ tout en limitant la contamination hématique.
- Avec ou sans la technique de la « *wet succion* » (aspiration humide) : le stylet est retiré avant utilisation de l'aiguille, puis elle est remplie de sérum physiologique avant la ponction.
- Avec ou sans la technique du « *fanning* » (changements multiples d'angle de pénétration dans la tumeur) : on multiplierait l'échantillonnage tumoral et ainsi la précision diagnostique ainsi que la gradation histopronostique (Ki67) pour les TNE.

Au terme de toutes ces publications, des recommandations ont été publiées par les sociétés savantes, notamment (6) celle de la société européenne d'endoscopie digestive (ESGE).

En résumé :

L'aiguille d'aspiration de 22 G avec 3 à 4 passages et une seringue d'aspiration de 10 ou 20 cc est le meilleur compromis entre efficacité et innocuité. Elle fournit des microfragments histologiques dans 60 % des cas, significativement plus que l'aiguille de 25 G, autorisant tous les immunomarquages utiles aux diagnostics différentiels immunohistochimiques des masses solides pancréatiques.

L'aiguille de 19 G fournit de bien meilleurs microfragments histologiques, mais son utilisation à travers le duodénum est trop souvent problématique, si bien que cet avantage disparaît dans les études la comparant aux autres aiguilles. De plus, on peut s'interroger sur le risque de contamination tumorale à travers l'arrière-cavité des épiploons en cas de prélèvement d'un cancer corporéo-caudal avec ce type d'aiguille.

L'aiguille de 25 G est aussi performante que la 22 G seulement si on dispose de ROSE, et seulement pour l'ADK et pas pour les autres types histologiques. Les études en biologie moléculaire sont le plus souvent impossibles avec cette aiguille.

Utiliser ROSE ne change pas les résultats en centre expert. En revanche, utiliser ROSE raccourcit nettement la courbe d'apprentissage des équipes débutantes.

Prélever sans stylet n'apporte aucun avantage et est dangereux pour l'appareil. Ne pas aspirer est à déconseiller en cas de suspicion d'ADK, mais peut être envisagé en cas de suspicion de TNE.

Aspirer en milieu humide est équivalent. Si on dispose de ROSE, il vaut mieux faire du *slow-pull* afin de moins polluer les lames avec du sang.

L'utilisation du Cell-block sur le recueil placé dans du formol avec étude des coupes paraffinées sur le même mode que l'étude histologique standard est indispensable au diagnostic, car la cytologie sur lame même colorée selon Papanicolaou n'est pas suffisante en cas de diagnostics difficiles. Cependant le *Cell-block* est le plus souvent un cytobloc et non un histobloc, et la biologie moléculaire utilisant les plateformes modernes est donc rarement possible. Quant à utiliser comme fixateur le Cytolit, dans le but de coupler une étude cytologique en phase liquide (sur laquelle les immunomarquages sont réalisables) et une étude du *Cell-block* en paraffine, cela n'a aucun fondement scientifique. Cela demande un transport rapide au laboratoire (le fixateur est nettement moins efficace que le formol), puis une succession d'étapes délicates, à la discrétion de l'expertise du technicien présent, pour finir par des immunomarquages qu'il faut étalonner par rapport à des contrôles, avec des coûts nettement supérieurs au recueil en formol.

De toutes les variantes de prélèvement, seul le *fanning* est clairement indispensable.

En réalité, l'idéal est de mixer toutes ces variantes de manière de prélever, en s'adaptant au type (localisation, taille, présomption du type histologique) de cible rencontrée, mais également à l'importance de la fibrose présente dans la lésion (habituelle en cas d'ADK), à l'importance de la microvascularisation (habituelle en cas de TNE ou de pancréatite focale pseudo-tumorale) ou au contraire de la nécrose présente (parfois majeure en cas d'ADK), car tous ces paramètres influencent directement les résultats obtenus et sont responsables de la disparité des résultats publiés.

Aiguilles à biopsie : une révolution ?

Un nouveau concept d'aiguille de prélèvement EE-guidé : celui de l'aiguille fine à biopsie (FNB EE-guidé) afin d'obtenir, pour chaque prélèvement, de nombreux fragments biopsiques à visée histopathologique a émergé.

Ce nouveau concept a engendré une première génération d'aiguilles dites coupantes. L'idée n'était plus d'aspirer du tissu mais de couper des petits fragments de tissu. Ces nouvelles aiguilles disponibles en 25 G, 22 G et 19 G ont fait l'objet de multiples études prospectives randomisées contrôlées comparatives aux aiguilles de FNA, en aveugle pour l'anatomopathologiste. Les résultats ont été rapportés dans la recommandation de l'ESGE publiée en 2017 (7). Ils ne se sont pas avérés meilleurs que ceux des aiguilles de FNA. Cependant, l'obtention d'un résultat contributif nécessitait un nombre inférieur de passages, tandis que la taille et le nombre de microfragments disponibles étaient supérieurs à ceux délivrés par les aiguilles de FNA.

Figure 1 : Aiguilles coupantes de 2e génération

22G Acquire | 22G SharkCore | 20G ProCore

L'avènement des aiguilles coupantes de deuxième génération, au cours de la deuxième partie des années 2010 (**figure 1**), a complètement changé la donne concernant

Les critères de qualité histopathologique du prélèvement

Les attentes autour des ponctions pancréatiques ont beaucoup évolué ces dernières années. D'un outil purement diagnostique, les ponctions sont également devenues des outils théranostiques et de recherche, permettant d'affiner le choix thérapeutique dans certaines situations.

Aujourd'hui on attend d'une ponction :

- qu'elle permette de faire le (bon) diagnostic, ce qui peut nécessiter de multiples niveaux de coupe et des techniques complémentaires,
- qu'elle permette un profilage moléculaire simple ou complexe selon le contexte,
- qu'elle puisse être également utilisée à des fins de recherche pour le développement de nouveaux outils diagnostiques ou théranostiques.

Le premier critère de qualité est de permettre de faire avec certitude le diagnostic. Les approches cytologiques (cytologie conventionnelle par étalement ou cytologie monocouche) et histologiques (microbloc regroupant les fragments biopsiques) ne sont pas à opposer et sont parfois complémentaires. Cependant, l'approche purement cytologique d'un prélèvement permet de réaliser moins de techniques (colorations spéciales, immunohistochimies) et ne permet pas d'enrichissement en cellules d'intérêt (i e tumorales) pour la biologie moléculaire. Augmenter le volume « global » du prélèvement (i.e nombre absolu de cellules) est une première étape pour répondre à ces attentes, mais augmenter le nombre

Figure 2 : Matériel obtenu par ponction à l'aiguille coupante d'un adénocarcinome pancréatique

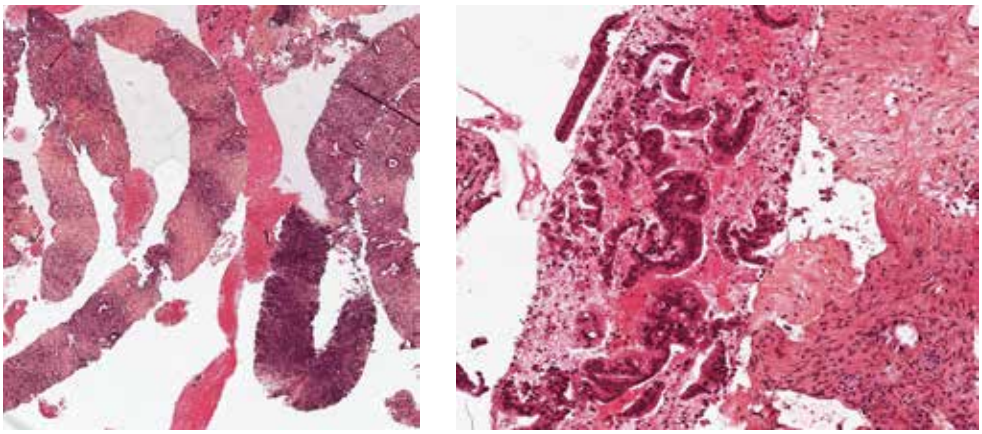
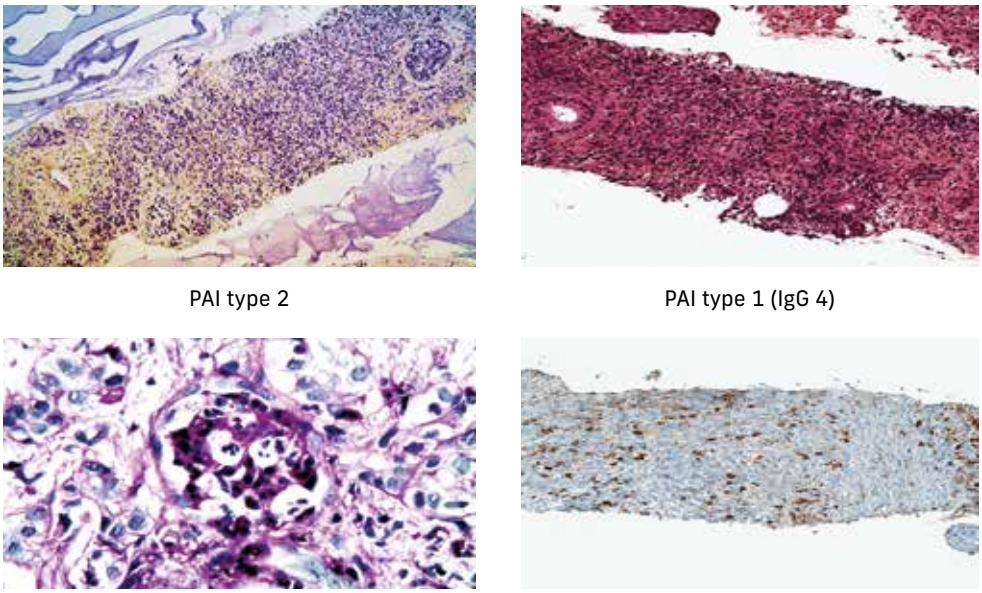


Figure 3 : Matériel obtenu par ponction à l'aiguille coupante de pancréatites autoimmunes



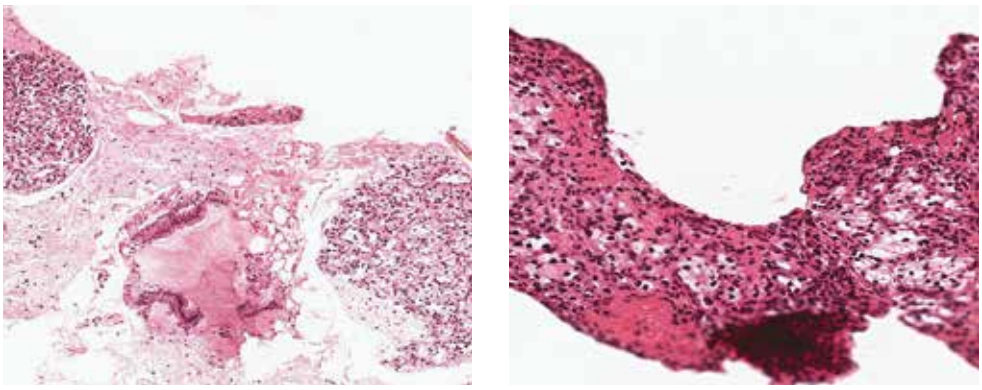
PAI type 2

PAI type 1 (IgG 4)

Granulocite epithelial lesion (GEL)

Immunomarquage IgG 4+

Figure 4 : Matériel obtenu après ponction à l'aiguille coupante d'une métastase pancréatique d'adénocarcinome à cellules claires du rein

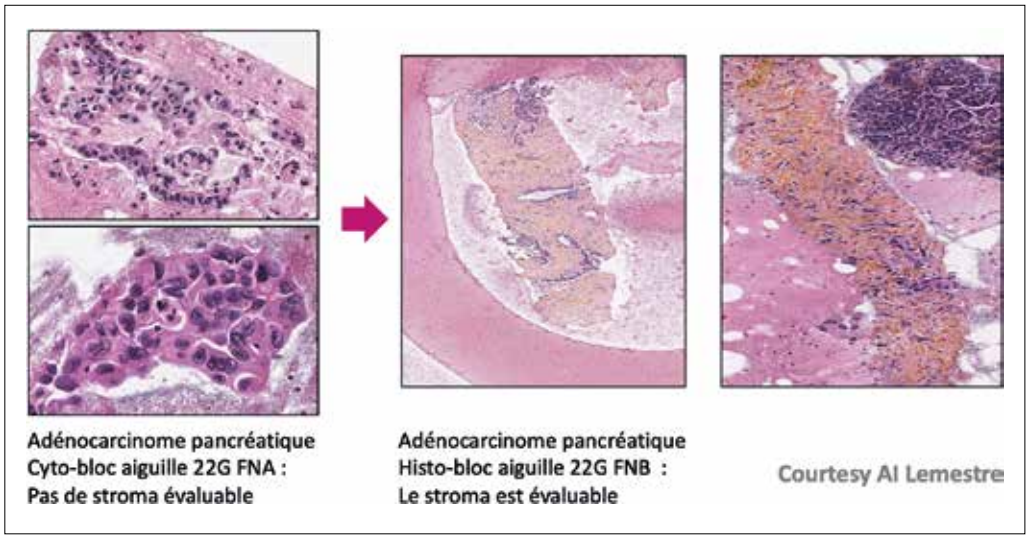


et la taille des fragments permet également de mieux appréhender l'architecture de la lésion facilitant le diagnostic des lésions difficiles et de réaliser une meilleure analyse de tous les composants de la tumeur (stroma, cellules immunitaires). L'étude HISTOPAN a bien démontré la supériorité des aiguilles coupantes de 2e génération de 22 G (Acquire® 22 G) (8). Les fragments biopsiques étaient plus volumineux, permettant plus fréquemment le diagnostic (87 % *vs.* 67 % p = 0,02 avec un seul passage). Lorsque soumis à de jeunes pathologistes ou des pathologistes seniors non experts en cytoponction, les gros fragments (**figures 2-4**) permettaient plus souvent le bon diagnostic et avec un plus fort indice de confiance (*données non publiées*).

L'étude de l'architecture globale du tissu et des cellules dans leur contexte est particulièrement importante pour 1- les diagnostics difficiles comme les pancréatites auto-immunes, les pancréatites très inflammatoires (quelle qu'en soit l'étiologie) induisant des dystrophies pouvant faire suspecter à tort le diagnostic d'adénocarcinome, 2- ou les diagnostics différentiels difficiles nécessitant des multiples immunohistochimies (paragangliome *vs.* tumeur neuroendocrine par exemple).

Les aiguilles coupantes permettent également d'avoir de plus volumineux fragments de stroma, notamment dans les adénocarcinomes (**figure 5**). Ceci n'impacte pour l'instant pas la prise en charge, mais plusieurs équipes travaillent sur des

Figure 5 : Évaluation quantitative et qualitative du stroma, un nouveau critère qualité



biomarqueurs diagnostiques basés sur les fibroblastes et sur des molécules ciblant directement le stroma tumoral à l'instar de l'essai HALO-301 (9).

Le deuxième critère de qualité est de permettre la recherche de biomarqueurs théranostiques. Pour cela la biopsie doit être suffisamment importante pour qu'il reste du matériel après les coupes diagnostiques et suffisamment riche en cellules tumorales pour détecter les anomalies moléculaires. Les recommandations sont en constante évolution mais tendent comme aux USA à un testing systématique du gène *KRAS* et une recherche de transcrit de fusion si le dernier est non muté (anomalies moléculaires mutuellement exclusives), une recherche du statut MSI (rare, 1 %) et une recherche de mutation somatique (ou germinale) dans les gènes *BRCA1/2* permettant une orientation vers une consultation d'oncogénétique. Une recherche plus large d'altérations ciblables n'a d'intérêt que chez des patients encore en bon état général au début de la seconde ligne mais semble apporter un bénéfice clinique si une anomalie est présente, ciblable, et que le patient peut être traité avec la thérapie ciblée correspondante (10). Plusieurs signatures ARN de réponse aux différentes chimiothérapies ont été proposées (11). Elles ne sont pas encore utilisées en routine pour des raisons techniques et financières mais elles représentent probablement la prochaine étape de la médecine de précision en cancérologie pancréatique. Pour ces technologies, une biopsie riche en cellules tumorales sera cruciale.

Enfin, avec l'utilisation croissante de chimiothérapies d'induction préopératoire, les cytoponctions représentent une source importante de matériel « naïf » pour la recherche, notamment pour la génération d'organoïdes (cellules tumorales dérivées de patients cultivées en 3 D et pouvant être utilisées pour prédire la réponse à un traitement ou comprendre la biologie tumorale).

Les résultats

De très nombreuses études ont été publiées sur la valeur des aiguilles coupantes de 2e génération dans la prise en charge diagnostique des masses solides du pancréas (12-15). En résumé, pour la précision diagnostique sans recourir à ROSE, les aiguilles de 22 G coupantes de 2e génération (Fork tip : SharkCore et Franseen tip : Acquire) sont supérieures aux aiguilles de FNA et aux autres aiguilles coupantes (8, 16-19). Elles sont équivalentes sans ROSE aux aiguilles de FNA avec ROSE mais demandent moins de passage (20) ; finalement, ROSE ne rajoute rien aux résultats de ces aiguilles (21). La quantité de matériel histologique obtenu est significativement meilleure avec ces aiguilles (13, 14, 15, 18, 19, 20). Elles n'ont pas plus d'effets secondaires que les aiguilles de FNA ou que les autres aiguilles coupantes (22).

En cas de TNE, elles fournissent une évaluation du KI 67 mieux corrélée au KI 67 obtenu par l'étude histopathologique de la pièce opératoire (23).

Au total, les aiguilles de 22 G coupantes de 2e génération doivent être préférées aux autres aiguilles pour réaliser des prélèvements de masses solides pancréatiques.

Connaître les moyens permettant d'optimiser les résultats histopathologiques

Connaître et appliquer les fondamentaux communs à l'utilisation de la FNA et de la FNB lors du prélèvement EE-guidé des masses solides du pancréas

- Positionner le patient en décubitus latéral gauche, discrètement incliné vers l'avant.
- Éviter autant que faire se peut d'instiller de l'air dans l'estomac et le duodénum.
- Mettre un ballonnet autour du transducteur, car il est utile pour biopsier les lésions de la partie antérieure de la tête et du crochet (lorsque la seule manière de prélever cette zone est la position courte de l'EE dans le deuxième duodénum), et car il est indispensable pour prélever les lésions isthmiques qui s'avèrent très difficiles à ponctionner par voie transgastrique compte tenu de la perte de puissance de pénétration de l'aiguille dans le pancréas lorsque l'extrémité de l'endoscope est au-delà de 50 cm des arcades dentaires.
- Éviter de traverser une artère de calibre significatif (visible sans effet doppler et caractérisée par l'effet doppler), et le canal pancréatique principal.
- Utiliser le *fanning* durant une vingtaine de mouvements et réaliser toujours au moins 2 passages.

- Si une seringue d'aspiration est utilisée, relâcher la pression d'aspiration en fin de procédure, par la fermeture du robinet puis le détachement de la seringue alors que l'aiguille est toujours dans la cible, afin d'éviter l'essaimage tumoral dans la paroi digestive.
- Redresser entre chaque passage la courbure de l'aiguille, si cela est nécessaire, afin d'éviter un mauvais trajet potentiellement dangereux.

Savoir comment réaliser une FNB EE-guidée

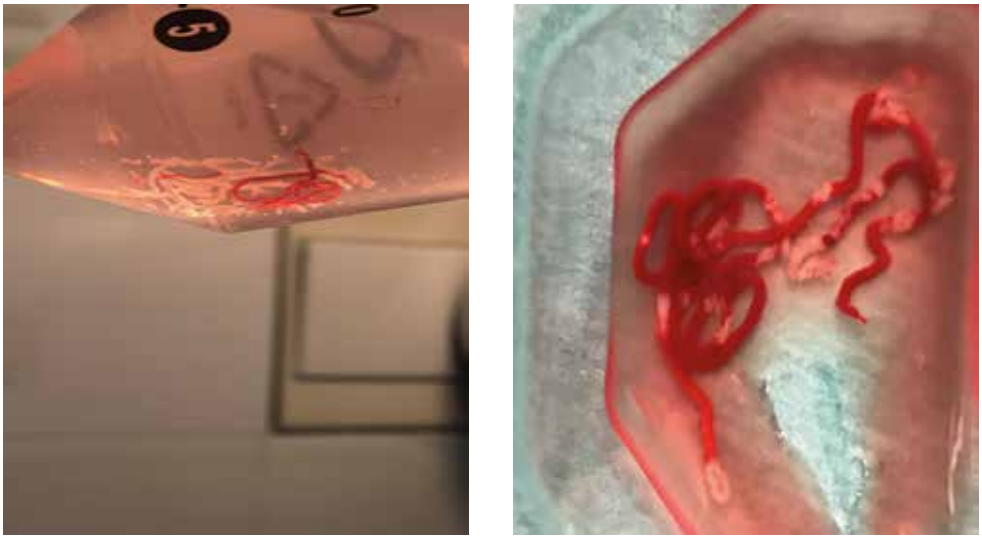
Connaître les fondamentaux incluant les nouveautés propres à ce geste

- Utiliser une des aiguilles coupantes de 2e génération de 22 G puisqu'elles ont démontré leur supériorité sur les autres. L'aiguille de 25 G coupante de 2e génération ne fournit pas suffisamment de matériel à visée histologique (18). L'aiguille de 20 G coupante de 2e génération, malgré sa flexibilité, est d'utilisation plus difficile dans les situations délicates à travers le duodénum (cancer fixé et petite tumeur à distance du transducteur qui imposent une angulation maximale que ne peut fournir cette aiguille volumineuse) et donc globalement moins efficace que les aiguilles de 22 G coupantes (8). L'aiguille de 19 G coupante est à éviter car très difficile à utiliser à travers le duodénum, et potentiellement dangereuse.
- Faire un prélèvement uniquement à visée histopathologique
- Sans aucun recours à ROSE, qui est inutile (20), consomme du temps et de l'argent,
- En ayant recours à MOSE (*Macroscopic On Site Evaluation)* (**figure 6**), qui permet une excellente évaluation de la qualité du recueil (24) et donc si nécessaire, une modification de la technique de prélèvement lors du 2e passage,
- En plaçant le recueil dans du formol, parce qu'il est le meilleur et le moins coûteux des fixateurs, et parce qu'il autorise la totalité des immunomarquages et des études en biologie moléculaire sans aucune restriction,
- En accélérant au maximum la vitesse de pénétration de l'aiguille coupante dans la cible par la technique door-knocking (25,26), qui permet réellement de couper le tissu cible et de recueillir de multiples petits cylindres de 5 à 15 mm de longueur.

Connaître les artifices techniques susceptibles d'améliorer les résultats

- Utiliser l'échoendoscopie de contraste avant tout prélèvement de masse solide pancréatique (technique sans danger, accessible sur la très grande majorité des nouvelles consoles et des échoendoscopes récents) : bien que 2 études randomisées contrôlées n'ont pas démontré de supériorité en centre expert sur un recrutement naïf, il n'en reste pas moins que pour les cas difficiles, en échec de premier prélèvement, l'ensemble des experts européens et asiatiques (27) recommandent son utilisation pour optimiser la technique de prélèvement (slow-pull *versus* aspiration standard par seringue de 10 cc ou 20 cc, *versus* aspiration très puissante par seringue de 60 cc), et choisir la meilleure zone à prélever en cas de suspicion d'adénocarcinome (éviter les zones complètement avasculaires car nécrotiques, préférer les zones hypovasculaires plus vraisemblablement tumorales aux zones isovasculaires plus vraisemblablement inflammatoires, choisir la zone qui perd le plus vite le contraste en cas de tumeur initialement isovasculaire).
- En l'absence de contraste, adapter au mieux la manière de prélever à la suspicion de type histologique :
  - Ne pas aspirer et utiliser le *slow-pull* modifié (le premier mouvement de pénétration rapide en demandant à l'aide de retirer brutalement de 50 cm le stylet avant de le retirer 10 cm par 10 cm alors que l'on réalise chaque fois un mouvement rapide de pénétration suivi d'un retrait à vitesse normale, le tout sur environ 50 secondes) en cas de tumeur d'allure endocrine, de pancréatite focale ou de suspicion de PAI,
  - Utiliser une aspiration standard en cas de suspicion d'adénocarcinome dès le premier passage, suivie parfois (lorsque le recueil évalué par MOSE est pauvre) d'une aspiration très forte (seringue de 60 cc) (28,29) au deuxième passage.
- Faire l'examen chez un patient avec intubation orotrachéale, lorsque la localisation lésionnelle et/ ou la petite taille font penser que le contrôle de la respiration du patient sera indispensable à la réalisation du geste.
- Biopsier une ou plusieurs métastases hépatiques lorsqu'il en existe dans le foie gauche, car la sensibilité, pour le diagnostic de métastase et pour la détermination du type

Figure 6 : Macroscopic On-Site Evaluation (MOSE)



22G Acquire 20G ProCore

histologique, est proche de 100 %. Il s'agit d'un geste à faible risque de complications, y compris en cas de localisation sous capsulaire, et même si on utilise une aiguille de 22 G coupante.

- Rechercher la présence de métastases hépatiques méconnues par le scanner en utilisant l'EE de contraste dont les performances, exceptionnelles pour le foie gauche, ont été démontrées (30).

Connaître et gérer les cas difficiles

Savoir prélever les masses situées dans l'isthme du pancréas

Cette localisation est une cause fréquente d'échec des prélèvement EE-guidés. L'explication est simple : pour accéder à l'isthme, il faut le plus souvent que la tête de l'échoendoscope positionné dans l'estomac soit à plus de 50 cm des arcades dentaires, or c'est à partir de 50 cm que l'aiguille perd sa force de pénétration, car l'extrémité est tangentielle à la portion verticale de l'estomac et elle recule vers la grande courbure lorsque l'aiguille essaie de traverser la paroi gastrique. Si la lésion est volumineuse, on peut effectuer un mouvement brutal qui permet de traverser la paroi et de pénétrer dans la lésion, mais c'est potentiellement dangereux, et peu précis. Si la cible est petite c'est quasiment impossible et de plus dangereux

La solution consiste donc à positionner l'appareil dans le duodénum, à gonfler exagérément le ballonnet, puis à tirer doucement l'appareil jusqu'à 50 cm (45 à 48 cm chez la femme), ce qui tracte le pylore dans l'antre. Grâce à un *torquing* adéquat, l'isthme et la lésion apparaissent progressivement en position idéale, quelle que soit la taille, pour les prélèvements qui sont réalisés par voie trans-pylorique, le ballonné restant dans le bulbe.

Savoir prélever les masses du crochet pancréatique

Contrairement à ce que l'on pourrait imaginer, la méthode la plus simple est de biopsier en position longue de l'échoendoscope (entre 80 et 90 cm des arcades dentaires), car l'appareil est bien stable, et que la fenêtre de ponction est dans l'axe de sortie de l'aiguille. En cas de cancer fixé, de sténose duodénale, ou d'interposition par le canal pancréatique principal, cette voie n'est pas utilisable. Il convient alors d'utiliser la voie courte (60 cm des arcades dentaires) que l'on obtient après avoir poussé l'appareil en position longue, puis l'avoir retiré selon la méthode du retrait spécifique en rotation horaire. Lorsqu'il s'agit d'un petit nodule (le plus souvent une possible TNE) loin du transducteur (> 15 mm), ceci entraîne la traversée par l'aiguille d'un long segment de parenchyme sain. Dans ce cas, je recommande (malgré l'absence de recommandation officielle) de mettre en place un suppositoire d'indométacine de 100 mg en prévention de la pancréatite aiguë.

Savoir prélever une petite lésion corporéocaudale responsable d'une dilatation du canal pancréatique principal et une petite lésion caudale recouverte par les vaisseaux spléniques

Dans cette situation, les mouvements respiratoires vont considérablement gêner le geste, car le CPP dilaté s'interpose à chaque respiration. Cela oblige l'échoendoscopiste à mettre son aiguille là où il peut, sans possibilité d'accélération maximale de l'aiguille. La difficulté est similaire en cas de tumeur caudale lorsque les vaisseaux spléniques recouvrent la lésion. La solution dans ces 2 situations est la même : il faut que le patient soit intubé puis il convient d'interrompre durant 1 à 3 minutes la respiration du patient ce qui permet un prélèvement. Cette interruption de la ventilation n'a aucune conséquence clinique, la saturation reste à 100 %, la fréquence cardiaque et la tension artérielle ne se modifient pas, tandis que l'élévation de la capnie reste acceptable et rapidement réversible.

Conclusion

Les prélèvements EE guidés des masses solides pancréatiques sont considérés comme difficile par les échoendoscopistes. Durant une vingtaine d'années, la sensibilité et la valeur prédictive négative pour le diagnostic d'adénocarcinome étaient insuffisantes. Le diagnostic des tumeurs rares était difficile et l'évaluation de l'index de prolifération des TNE était imparfaite.

L'avènement des aiguilles coupantes de 2e génération depuis cinq ans a complètement modifié la situation. Les échoendoscopistes expérimentés parviennent maintenant à une sensibilité proche de 100 % pour le diagnostic histologique d'adénocarcinome pancréatique, obtiennent le diagnostic de la quasi-totalité des tumeurs pancréatiques rares, et obtiennent des prélèvements qui permettent la réalisation de techniques de biologie moléculaire et de recherche fondamentale sur malades naïfs de traitements oncologiques.

Pour cela, la technique de ponction doit être standardisée et doit faire appel à un certain nombre d'artifices techniques essentiels selon les situations.

Remerciements au Professeur Jérôme Cros, service central d'anatomopathologie de l'hôpital Beaujon, DHU Unity, Université Paris-Cité, qui a rédigé le chapitre sur les critères histopathologiques.

Références

1. Vitali F, Hansen T, Kiesslich R, *et al.* Frequency and characterization of benign lesions in patients undergoing surgery for the suspicion of solid pancreatic neoplasm. Pancreas. 2014, 43(8):1329-1333.
2. Fusaroli P, Spada A, Mancino MG, *et al*. Contrast harmonic echo-endoscopic ultrasound improves accuracy in diagnosis of solid pancreatic masses. Clin Gastroenterol Hepatolol. 2010, Vol.8(7), p.629-34.
3. Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Abdulkader I, *et al*. Quantitative endoscopic ultrasound elastography: an accurate method for the differentiation of solid pancreatic masses. Gastroenterology. 2010 Oct;139(4):1172-80.
4. Gincul R, Palazzo M, Pujol B, *et al.* Contrast-harmonic endoscopic ultrasound for the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: a prospective multicenter trial. Endoscopy. 2014; 46(5):373-9.
5. Puli SR, Bechtold ML, Buxbaum JL, *et al.* How good is endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in diagnosing the correct etiology for a solid pancreatic mass? A meta-analysis and systematic review. Pancreas. 2013;42(1):20-26.

6. Polkowski M, Larghi A, Weynand B, *et al.* Learning, techniques, and complications of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline. Endoscopy. 2012 Feb;44(2):190-206.

7. Polkowski M, Jenssen C, Kaye P, *et al*. Technical aspects of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline. Endoscopy. 2017 ;49(10):989-1006.

8. Karsenti D, Palazzo L, Perrot B, *et al.* 22G Acquire vs. 20G Procore needle for endoscopic ultrasound-guided biopsy of pancreatic masses: a randomized study comparing histologic sample quantity and diagnostic accuracy. Endoscopy. 2020;52(9):747-753. doi:10.1055/a-1160-5485.

9. Van Cutsem E, Tempero MA, Sigal D, *et al.* Randomized Phase III Trial of Pegvorhyaluronidase Alfa With Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine for Patients With Hyaluronan-High Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. J Clin Oncol. 2020;38(27):3185-3194. doi:10.1200/JCO.20.00590.

10. Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, *et al*. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. Lancet Oncol. 2020;21(4):508-518. doi:10.1016/S1470-2045(20)30074-7.

11. Nicolle R, Gayet O, Duconseil P, *et al*. A transcriptomic signature to predict adjuvant gemcitabine sensitivity in pancreatic adenocarcinoma. Ann Oncol. 2021;32(2):250-2

12. Venkatachalapathy SV, Aithal GP. Endoscopic ultrasound sampling: From cells to tissue. Arch Med Health Sci 2020;8:62-7.

13. Hong Li, Wei li, Qiu Yuan Zhou, *et al.* Fine needle biopsy is superior to fine needle aspiration in endoscopic ultrasound guided sampling of pancreatic masses. A meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 2018 Mar;97(13):e0207.

14. Rimbas M, Crino SF, Gasbarrini A, *et al*. EUS-guided fine-needle tissue acquisition for solid pancreatic lesions: Finally moving from fine-needle aspiration to fine-needle biopsy? Endosc Ultrasound. 2018 May-Jun; 7(3): 137–140.

15. Han S, Bhullar F, Alaber O, *et al*. Comparative diagnostic accuracy of EUS needles in solid pancreatic masses: a network meta-analysis Endoscopy Int Open. 2021 Jun;9(6):E853-E862.

16. Facciorusso A. Wani S. Triantafyllou, *et al*. Comparative accuracy of needle sizes and designs for EUS tissue sampling of solid pancreatic masses: a network meta-analysis. Gastrointest Endosc. 2019; 90: 893-903.

17. Facciorusso A. Del Prete V. Buccino V, *et al*. Diagnostic yield of Franseen and Fork-Tip biopsy needles for endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition: a meta-analysis. Endosc Int Open. 2019; 7: E1221-E1230.

18. Gkolfakis P, Crino SF, Tziatzios G, *et al.* Comparative diagnostic performance of end-cutting fine-needle biopsy needles for EUS tissue sampling of solid pancreatic masses: a network meta-analysis. Gastrointest Endosc. 2022 Jun;95(6):1067-1077.

19. A comparison between 25-gauge and 22-gauge Franseen needles for endoscopic ultrasound-guided sampling of pancreatic and peripancreatic masses: a randomized non-inferiority study. Endoscopy. 2021 Nov;53(11):1122-1129.

20. Chen YI, Chatterjee A, Berger R, *et al*. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided fine needle biopsy alone vs. EUS-guided fine needle aspiration with rapid onsite evaluation in pancreatic lesions: a multicenter randomized trial. Endoscopy. 2022 Jan;54(1):4-12.

21. Crinò SF, Di Mitri R, Nguyen Q, *et al.* Endoscopic Ultrasound–guided Fine-needle Biopsy With or Without Rapid On-site Evaluation for Diagnosis of Solid Pancreatic Lesions: A Randomized Controlled Non-Inferiority Trial. Gastroenterology. 2021;161:899–909.

22. Lin Y-C, Yen H-H, Huang S-P, Shih K-L, Chen Y-Y. Comparison of Adverse Events of Different Endoscopic Ultrasound-Guided Tissue Acquisition Methods: A Single-Center Retrospective Analysis. *Diagnostics.* 2022; 12(9):2123. https://doi.org/10.3390/diagnostics12092123

23. Crino SF, Ammendola S, Meneghetti A, *et al*. Comparison between EUS-guided fine-needle aspiration cytology and EUS-guided fine-needle biopsy histology for the evaluation of pancreatic neuroendocrine tumors. Pancreatology. 2021;21(2):443-50.

24. Mohan B, Madhu D, Reddy N, *et al*. Diagnostic accuracy of EUS-guided fine-needle biopsy sampling by macroscopic on-site evaluation: a systematic review and meta-analysis Gastrointest Endosc. 2022;96(6): https://doi.org/10.1016/j.gie.2022.07.026

25. Mukai S, Itoi T, Ashida R, *et al.* Multicenter, prospective, crossover trial comparing the door-knocking method with the conventional method for EUS-FNA of solid pancreatic masses (with videos). Gastrointest Endosc 2016;83:1210-7.

26. Kanno A, Masamune A, Fujishima F, *et al*. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS-guided FNA using a 22-gauge needle: a prospective multicenter study. Gastrointest Endosc 2016;84:797-804.

27. Itonaga M, Ashida R, Kitano M. Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration (EUS-FNA) with Image Enhancement; https://doi.org/10.3390/diagnostics10110888.

28. Sato J, Ishiwatari H, Sasako K, *et al*. Benefit of high negative pressure during endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration with standard 22-gauge needles for pancreatic lesions: a retrospective comparative study. Scand J Gastroenterol. 2019 Jan;54(1):108-113.

29. Kudo T, KawahamiH, HayashiT, *et al*. High and low negative pressure suction techniques in EUS-guided fine-needle tissue acquisition by using 25-gauge needles: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial. Gastrointest Endosc. 2014 Dec;80(6):1030-7.

30. Minaga K, Kitano M, Nakai A, *et al.* Improved detection of liver metastasis using Kupffer-phase imaging in contrast-enhanced harmonic EUS in patients with pancreatic cancer (with video). Gastrointest Endosc. 2021 Feb;93(2):433-441

ABRÉVIATIONS

FNA : Fine Needle Aspiration

FNB : Fine Needle Biopsy

ROSE : Rapid On Site Evaluation

VPN : Valeur prédictive négative

TNE : Tumeur neuroendocrines

ADK : Adénocarcinome

EE : Échoendoscopie

ESGE : European Society of Gastrointestinal Endoscopy

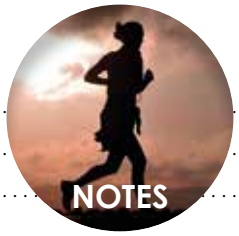
MOSE : Macroscopic On Site Evaluation

PAI : pancréatites autoimmunes

5

Les cinq points forts

- Les prélèvements guidés par écho-endoscopie (EE) des masses solides pancréatiques ne doivent plus être réalisés à l'aide d'aiguilles d'aspiration mais à l'aide d'aiguilles coupantes de deuxième génération.
- Les recueils histologiques obtenus grâce à ces aiguilles facilitent considérablement les diagnostics et permettent toutes les études immunohistochimiques ainsi qu'un profilage moléculaire selon le contexte.
- Le respect d'une technique rigoureuse de prélèvement spécifique aux nouvelles aiguilles augmente la rentabilité diagnostique.
- Un certain nombre d'artifices techniques incluant l'utilisation en routine de l'EE de contraste permettent d'améliorer significativement les résultats.
- Les cas difficiles (par leur taille et/ou leur localisation) peuvent justifier d'une intubation orotrachéale.


NOTES

Résection endoscopique trans-murale avec le dispositif FTRD : dans quelles situations ? Comment ?

Yann LE BALEUR

Groupe hospitalier Paris Site Saint Joseph 185 Rue Raymond Losserand, 75674 Paris 14e (France)

ylebaleur@ghpsj.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître le principe technique de la résection transmurale avec le dispositif FTRD
- Connaître les indications
- Connaître les résultats et les complications

LIENS D'INTÉRÊT

Consultant expert pour Ovesco Endoscopy et Duomed

MOTS-CLÉS

FTRD. Récidive adénomateuse après mucosectomie. OVESCO

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

La résection transmurale par dispositif FTRD (*Full Thickness Resection Device*) est une technique d'endoscopie interventionnelle mini invasive permettant l'ablation d'un patch de paroi digestive de pleine épaisseur dans différentes localisations du tractus digestif dont l'estomac, le duodénum, le côlon et le rectum.

Cette technique utilise un dispositif spécifique distribué par la société Ovesco Endoscopy monté sur un endoscope simple canal.

Principe technique

Le dispositif FTRD est monté sur un gastroscope gros canal ou un coloscope pédiatrique pour le dispositif FTRD *Gastroduodenal* et sur un coloscope pédiatrique ou un coloscope standard pour le dispositif FTRD *Colonic*. Le principe technique de la résection transmurale comprend plusieurs étapes (**figure 1**) :

1 : Marquage périphérique de la zone cible.

2 : Traction de la zone cible par une pince préhensile dans le capuchon monté sur l'endoscope.

3 : Pré-fermeture de la paroi digestive par largage du Clip Ovesco.

4 : Section trans-murale par l'anse pré-montée dans le capuchon.

5 : Extraction de la pièce réséquée.

6 : Vérification endoscopique de l'absence de complication.

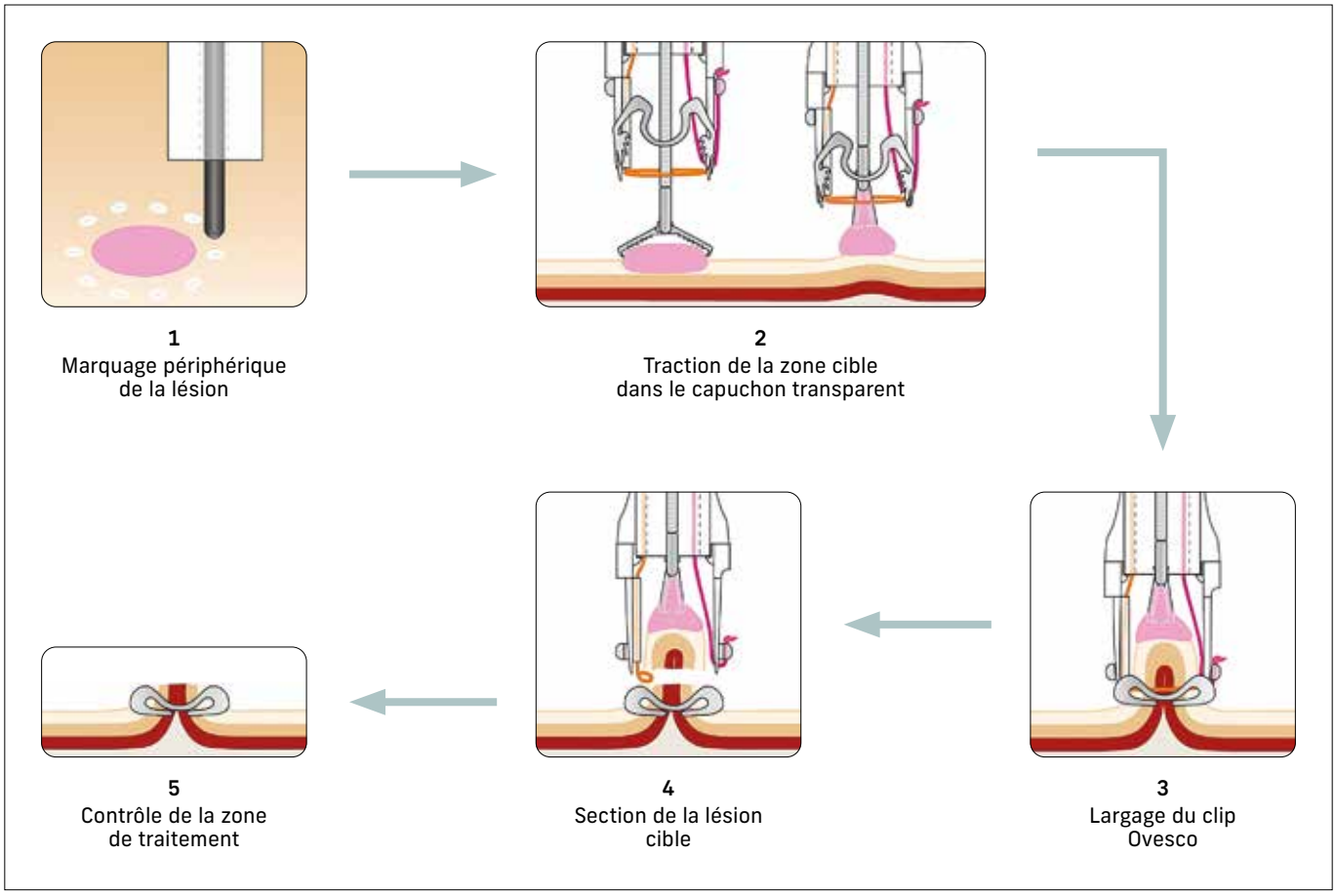
Il est généralement recommandé d'encadrer ce geste par une antibioprophylaxie.

Indications

Cette technique d'exérèse peut être indiquée dans les situations suivantes (1) :

- Récidive adénomateuse après une première résection endoscopique (indication principale dans le côlon) ;

Figure 1 : Étapes de la procédure technique de la résection de plein épaisseur par système FTRD Ovesco



- Absence de soulèvement primaire de la lésion cible.
- Tumeur sous muqueuse.
- Adénome de localisation difficile intra-diverticulaire ou intra-appendiculaire.
- Biopsies profondes dans le cadre du diagnostic de maladie motrice rare notamment amylose et maladie de Hirshprung.

Compte tenu du volume de tissu maximum admis dans la chambre de résection du capuchon du système FTRD, il est raisonnable de limiter cette technique à une lésion cible d'un diamètre maximum de 20 mm afin d'augmenter le taux de résection R0.

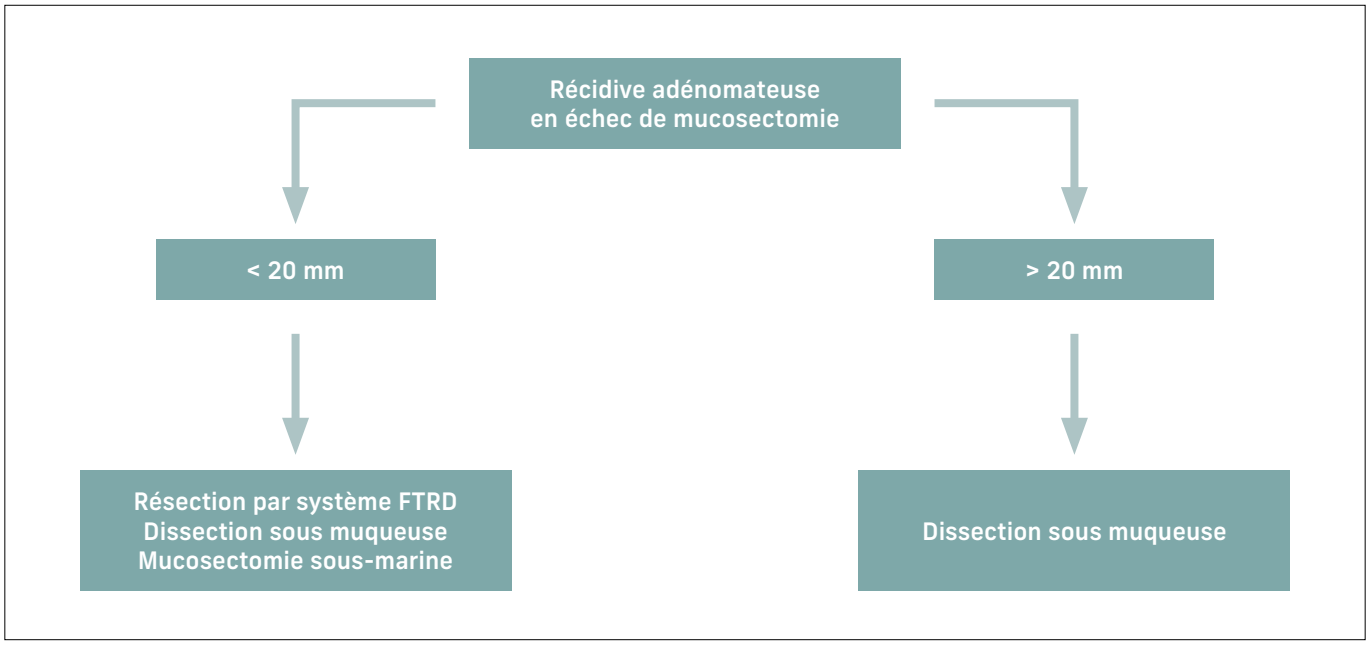
Résultats

Concernant la résection de pleine épaisseur dans le tractus digestif bas, une méta-analyse récente (1) sur 1 889 procédures FTRD met en évidence un succès technique de 87,2 %, un taux de résection R0 de 78,4 %, un taux de récidive de 7,1 %, un temps de procédure moyen de 45,5 min et un taux de complication de 13,1 % [Perforation 4,4 %, hémorragie retardée 6,4 %, syndrome post-polypectomie de 1,7 % et un taux d'appendicite de 11,5 % en cas de résection sur l'orifice appendiculaire avec appendice en place (2)]. À noter que le risque de résection incomplète était multiplié par 3 en cas de lésion cible > 20 mm.

La résection de pleine épaisseur s'est assez peu développée en France du fait de l'essor de la dissection sous muqueuse colique qui permet de s'affranchir de la taille cible avec une étude originale en cours de publication ayant comparée les résultats de la résection par système FTRD (98 patients) à ceux de la dissection sous muqueuse (177 patients) dans la prise en charge des récidives adénomateuses après muco-sectomie. Le taux de résection R0 pour des lésions de moins de 20 mm n'était pas statistiquement différent concernant les deux techniques (93 % en FTRD *versus* 100 % en dissection sous-muqueuse). En revanche, celui-ci chute drastiquement à 57,1 % pour des lésions > 20 mm *versus* 83,9 % pour la dissection sous-muqueuse. Il est néanmoins intéressant de noter dans cette étude que le taux de perforation pour des lésions de moins de 20 mm est statistiquement beaucoup plus élevé dans le groupe dissection (25 %) que dans le groupe FTRD (0 %).

Concernant le tractus digestif haut (3-4), l'expérience actuelle est limitée avec néanmoins deux indications émergentes : l'exérèse de résidus adénomateux post-mucosectomie duodénale et l'exérèse de tumeur endocrine du bulbe duodénal. Le principe technique est le même que pour le système dédié au tractus digestif bas mais avec nécessité d'emploi d'un ballon fourni avec le dispositif et gonflé à l'air pour passer la bouche de Killian et le pylore. Actuellement 66 procédures avec le « FTRD Gastro Set » ont été publiées concernant majoritairement des GIST gastriques et quelques tumeurs endocrines duodénales ainsi que des récidives post-mucosectomie duodénales. Le succès technique était de 78 % avec un taux de résection R0 de 70 % avec une taille

Figure 2 : Proposition d'un algorithme pour la prise en charge des récidives adénomateuses en échec de mucosectomie dans le colon



médiane de 16 mm. La localisation duodénale n'a concerné que 14 procédures avec un succès technique de seulement de 70 % et un taux de résection R0 de 80 % sans complication rapportée.

À noter que ce geste ne bénéficie pour le moment d'aucune cotation CCAM ni de remboursement du dispositif avec un prix du dispositif d'environ 1 100 euros.

Conclusion

La résection endoscopique de pleine épaisseur par système FTRD Ovesco est une technique de plus dans l'arsenal de la résection endoscopique et trouve ses meilleures indications en cas de lésions colorectales de moins de 20 mm principalement en cas de récidive adénomateuse et de tumeur sous-muqueuse ou de polype de localisation anatomique difficile (adénome intradiverticulaire ou adénome intra-appendiculaire chez un patient appendicectomisé) avec un bon profil de sécurité et un taux de résection R0 de plus de 90 % pour des lésions de taille inférieure à 20 mm. Sa place dans le tractus digestif haut reste à définir mais est probablement intéressante dans le duodénum pour les récidives adénomateuses après mucosectomie et les tumeurs endocrines en raison de la morbidité des techniques alternatives (dissection sous-muqueuse et chirurgie du bloc duodénopancréatique).

Références

1. Dolan RD, *et al*. Endoscopic full-thickness resection of colorectal lesions: a systematic review and meta-analysis, Gastrointest Endosc. 2022.
2. Ichkhanian Y, *et al.* Endoscopic full-thickness resection of polyps involving the appendiceal orifice: a multicenter international experience, Endoscopy. 2022.
3. Hajifathalian K, *et al*. Full-thickness resection device (FTRD) for treatment of upper gastrointestinal tract lesions: the first international experience, Endosc Int Open. 2020
4. Andrisani G, *et al.* Endoscopic full-thickness resection of duodenal lesions (with video), Surg Endosc. 2020.

ABRÉVIATIONS

FTRD : Full Thickness Resection Device

5

Les cinq points forts

- La résection par dispositif FTRD (Full Thickness Resection Device) est une technique d'endoscopie interventionnelle mini invasive permettant l'ablation d'un patch transmural de paroi digestive.
- La technique utilise du matériel spécifique adapté soit à une localisation gastro-duodénale soit à une localisation colorectale.
- Les trois indications principales sont la résection de récidive adénomateuse après mucosectomie, l'ablation de tumeurs sous-muqueuses de type neuroendocrine et la réalisation de biopsie trans-murale pour le diagnostic de maladie motrice rare.
- Une résection R0 est obtenue dans 90 % des cas pour les lésions de moins de 20 mm de diamètre.
- Ce geste ne bénéficie en France pour le moment d'aucune cotation CCAM ni de remboursement du dispositif.

HÉPATOLOGIE

HÉPATOLOGIE

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS

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

→ Stéatopathies : évaluation, suivi et prise en charge

Guillaume LASSAILLY (Lille)

Question 1

1 seule réponse fausse

Concernant la définition de la stéatohépatite métabolique (NASH) :

- ❍ A. Elle correspond à la forme inflammatoire de la stéatopathie métabolique
- ❍ B. Elle se définit biologiquement par la présence d'une cytolyse supérieure à 3N
- ❍ C. Le diagnostic de certitude est histologique
- ❍ D. La stéatopathie métabolique comporte 3 lésions histologiques essentielles, la stéatose hépatocytaire, l'inflammation lobulaire et la ballonnisation hépatocytaire
- ❍ E. La stéatopathie métabolique est un diagnostic d'élimination évoqué devant des facteurs de risque métaboliques

Question 2

1 seule réponse fausse

Concernant la prise en charge de la stéatopathie métabolique :

- ❍ A. La prise en charge hygiéno-diététique permettant la perte de poids est la stratégie thérapeutique de première intention
- ❍ B. La sensibilisation du patient aux risques cardiovasculaires et métaboliques est nécessaire
- ❍ C. Une évaluation non-invasive de la fibrose permet d'évaluer le retentissement hépatique
- ❍ D. En cas de cirrhose, une imagerie de dépistage du CHC doit être proposée tous les 6 mois
- ❍ E. La biopsie hépatique doit être systématique pour tout patient avec stéatopathie métabolique

Question 3

1 seule réponse fausse

Concernant l'activité physique adaptée et la stéatopathie métabolique :

- ❍ A. 2 h30 à 3h d'activité physique modérée à intense hebdomadaires sont recommandées par l'OMS
- ❍ B. Près de 30% des patients atteints de stéatopathie métabolique ne sont pas convaincus de l'intérêt des règles hygiéno-diététiques
- ❍ C. la stéatopathie métabolique fait partie de la liste des pathologies éligibles à la prescription d'activité physique adaptée
- ❍ D. Il n'y a pas de prise en charge financière par la sécurité sociale de la prescription d'activité physique adaptée, toutefois certaines mutuelles proposent des aides pour des populations ciblées
- ❍ E. La prescription d'activité physique adaptée nécessite une évaluation médicale initiale et finale

→ Maladie lithiasique biliaire

David ZANDITENAS (Bry-sur-Marne)

Question 1

1 seule réponse exacte

En cas de lithiase biliaire symptomatique chez un patient de moins de 30 ans :

- ❍ A. La normalité du bilan biologique hépatique élimine le syndrome LPAC
- ❍ B. L'âge suffit pour évoquer une syndrome LPAC
- ❍ C. Une perturbation chronique du bilan hépatique est nécessaire pour évoquer un syndrome LPAC
- ❍ D. L'écho-endoscopie est l'examen clef pour rechercher un syndrome LPAC
- ❍ E. Le test génétique est indispensable pour confirmer un syndrome LPAC

Question 2

1 seule réponse fausse

Parmi les propositions suivantes, quels sont les principaux facteurs de risque de la lithiase biliaire cholestérolique :

- ❍ A. Le sexe masculin
- ❍ B. Le diabète de type 2
- ❍ C. La nutrition entérale prolongée
- ❍ D. L'obésité
- ❍ E. Le traitement par somatostatine

Question 3

1 seule réponse exacte

Devant une douleur typiquement biliaire mais sans calcul vésiculaire à l'échographie :

- ❍ A. Le scanner abdominal est à réaliser en seconde intention
- ❍ B. La cholangio-IRM n'est d'aucune utilité
- ❍ C. Un syndrome LPAC est à rechercher de façon systématique
- ❍ D. La normalité de l'écho-endoscopie biliaire permet d'éliminer un syndrome LPAC
- ❍ E. L'existence d'une cytolyse hépatique transitoire évoque une migration lithiasique

→ Hépatite virale B : rappel des fondamentaux

Michèle POUTEAU (Épinay-sur-Seine)

Question 1

1 seule réponse exacte

Un patient Ag HBs positif avec ALAT normale et ADN VHB à 10 000 UI/ml est considéré comme ayant une infection chronique Ag HBe négatif :

- ❍ A. Si le Fibroscan est inférieur à 10 kPa
- ❍ B. Si le Fibroscan est supérieur à 10 kPa
- ❍ C. Si la quantification de Ag HBs est supérieure à 1 000 UI/ml
- ❍ D. Si les paramètres biologiques restent inchangés durant les 3 premières années de suivi

Question 2

1 seule réponse exacte

Il n'y a pas d'indication à un traitement par analogues nucléosi(ti)diques chez un patient Ag HBs positif :

- ❍ A. Si ALAT > 2 N et ADN VHB > 20 000 UI/ml
- ❍ B. Si l'ALAT est normale, l'ADN VHB < 2 000 UI/ml et le Fibroscan < 6 kPa
- ❍ C. Si le patient est cirrhotique
- ❍ D. Si l'Ag HBe est positif, les transaminases normales et l'ADN VHB > 1 000 000 UI chez l'homme âgé de plus de 30 ans
- ❍ E. Si l'ADN VHB est négatif chez un patient traité par Rituximab

Question 3

1 seule réponse exacte

Chez un patient Ag HBs positif, une élastométrie hépatique :

- ❍ A. Permet dans tous les cas d'éviter la biopsie hépatique
- ❍ B. Permet d'exclure une fibrose significative si son seuil < 6 kPa
- ❍ C. N'est pas modifiée par une élévation du taux d'ALAT
- ❍ D. Est > 9 kPa en cas d'infection chronique Ag HBe positif
- ❍ E. Un seuil > 10 kPa permet de définir une hypertension portale cliniquement significative

→ Maladie de Wilson

Olivier GUILLAUD (Lyon)

Question 1

1 seule réponse exacte

Concernant le diagnostic de la maladie de Wilson :

- ❍ A. Un âge supérieur à 50 ans permet d'écarter le diagnostic en cas d'atteinte hépatique
- ❍ B. Le dosage de cuprurie/ 24 heures peut être inférieur à 100 µg/j (1,6 µmol/j) en cas de forme hépatique notamment chez l'enfant
- ❍ C. Le ratio cuivre échangeable/cuivre total est habituellement < 10 %
- ❍ D. Un dosage de céruloplasmine normal (entre 0,20 et 0,40 g/L) permet d'éliminer le diagnostic en cas de forme neurologique
- ❍ E. Toutes les réponses sont fausses

Question 2

1 seule réponse exacte

En cas d'hépatite fulminante révélant une maladie de Wilson :

- ❍ A. La cytolyse est généralement importante (transaminases > 10 000 UI/L) et prédomine sur les ALAT
- ❍ B. Une hémolyse à Coombs positif est retrouvée dans plus de la moitié des cas
- ❍ C. Le dosage de la cuprémie totale est habituellement diminué
- ❍ D. La recherche d'un anneau de Kayser-Fleischer peut être négative
- ❍ E. Un score New Wilson Index > 6 est associé à un risque accru de mortalité

Question 3

1 seule réponse exacte

Concernant le traitement de la maladie de Wilson :

- ❍ A. Le régime pauvre en cuivre est habituellement suffisant pour le traitement des formes présymptomatiques
- ❍ B. La trientine est le traitement de référence des formes symptomatiques (hépatiques et/ ou neurologiques) du fait de son profil de toxicité favorable
- ❍ C. Le zinc est habituellement le traitement de première intention des formes présymptomatiques
- ❍ D. En cas de traitement par zinc, l'objectif de cuprurie/ 24 heures à atteindre chez les patients est compris entre 200 et 500 µg/j (soit 3 à 8 µmol/j)
- ❍ E. Le dosage du cuivre sérique total est utile pour le suivi de l'efficacité du traitement

→ Transplantation hépatique : quand y penser ?

Audrey COILLY (Villejuif)

Question 1

1 seule réponse exacte

La première cause de transplantation en France est :

- ❍ A. La cirrhose liée à une consommation excessive d'alcool
- ❍ B. Le carcinome hépato-cellulaire
- ❍ C. Le cholangiocarcinome
- ❍ D. La cirrhose liée à une stéatopathie métabolique
- ❍ E. La cirrhose liée aux hépatites virales

Question 2

1 seule réponse exacte

Le critère de transplantation pour carcinome hépato-cellulaire utilisés en France est :

- ❍ A. Le score AFP (pour alphafœtoprotéine)
- ❍ B. Les critères de Milan
- ❍ C. Les critères du UCSF
- ❍ D. Les critères du métro-ticket
- ❍ E. Il n'y a pas de limite

Question 3

1 seule réponse exacte

Parmi ces indications de transplantation, laquelle est en augmentation depuis 5 ans ?

- ❍ A. La cirrhose liée à la stéato-hépatite métabolique
- ❍ B. La cirrhose virale C
- ❍ C. La cirrhose biliaire primitive
- ❍ D. La cirrhose virale B
- ❍ E. Le carcinome hépato-cellulaire

Stéatopathies : évaluation, suivi et prise en charge

Guillaume LASSAILLY

1. Service des maladies de l'appareil digestif, hôpital Huriez, CHU de Lille, France
2. INFINTE : Unité INSERM 1186, France

guillaume.lassailly@chru-lille.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir évaluer la gravité et connaître les facteurs pronostiques
- Savoir organiser le suivi interdisciplinaire
- Connaître la prise en charge actuelle et les traitements en développement
- Connaître les outils permettant un accès à l'activité physique

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec sa communication

MOTS-CLÉS

Stéatopathie métabolique ; NASH ; Règles hygiéno-diététiques ; Activité physique ; APA

ABRÉVIATIONS

Les abréviations sont explicitées au long du rédactionnel

Introduction

Les évolutions épidémiologiques de la stéatopathie métabolique ou de la NAFLD (Non Alcoholic Fatty liver Disease) sont à l'image des transformations profondes de notre société moderne au cours du dernier siècle (1). L'amélioration du pouvoir d'achat des classes populaires et moyennes a contribué à modifier fortement les apports caloriques et nutritionnels quotidiens tout en favorisant l'accès au transport individuel motorisé et aux loisirs sédentaires. Ces changements bénéfiques se sont accompagnés d'une modification des modes de consommations au cours des 50 dernières années marquées par l'accroissement de la consommation de sucres et de produits agro-alimentaires ultra-transformés par habitant. Ces effets ont provoqué, à l'échelle mondiale, une augmentation de près de 300 % des cas d'obésité depuis 1975. En 2016, plus de 1,9 milliard d'adultes étaient en surpoids et plus de 650 millions étaient obèses (2). Cette pandémie d'obésité bouleverse profondément les grands fléaux menaçant l'humanité, puisque la plupart de la population mondiale vit dans des régions où le surpoids et l'obésité font davantage de morts que la malnutrition et l'insuffisance pondérale. Ce changement de paradigme s'observe aussi bien dans les pays occidentaux que dans les pays en voie de développement (3).

La forte prévalence de l'obésité et du syndrome métabolique, à l'échelle mondiale, a fait de la stéatopathie métabolique la première cause de maladie chronique du foie. En France, selon l'étude de la cohorte CONSTANCES, la prévalence est estimée à 18,2 % de la population adulte, avec une prédominance d'homme et un effet croissant lié à l'âge (4). La stéatopathie métabolique expose à trois surrisques : cardiovasculaires, carcinologiques et hépatiques (cirrhose et carcinome hépatocellulaire – CHC –) (5,6). Les conséquences en santé de publique, sont de plus en plus significatives. Aux USA, la stéatopathie métabolique représente la seconde étiologie d'indication de transplantation pour CHC et la troisième pour insuffisance hépatocellulaire (7,8) et le nombre de transplantations hépatiques pour NASH a doublé en dix an en France (source ABM).

Par conséquent, l'identification des sujets à risque, le diagnostic et la prise en charge de ces patients apparaît comme l'un des enjeux futurs des évolutions de notre spécialité, l'hépato-gastroentérologie.

Facteurs de risque et diagnostic

Facteurs de risque

Les facteurs de risque de stéatopathie métabolique sont bien connus et gravitent dans l'espace de l'insulino-résistance

FMC HGE : Organisme certifié Qualiopi pour la catégorie "actions de formation"

et de ses complications : sédentarité, obésité, syndrome métabolique et diabète de type 2 (9). Ainsi, une stéatopathie métabolique doit être recherchée chez tous patients présentant une insulino-résistance, un surpoids, une obésité, un syndrome métabolique ou un diabète de type 2. L'EASL propose d'inclure l'échographie et le bilan hépatique aux explorations de routine de ces sujets à risque (10).

Sédentarité

La sédentarité est associée de manière synergique aux effets d'une alimentation déséquilibrée, hypercalorique et trop riche en hydrate de carbone. Elle est favorisée par nos modes de vie et de déplacements. Son lien avec la présence d'une stéatopathie métabolique est bien démontré. Sa réduction, même modérée, avec la réalisation d'une activité physique d'une heure par semaine est associée à une diminution significative du risque de stéatopathie métabolique et d'obésité abdominale (11). Si l'activité physique se conçoit aisément, la sédentarité est souvent confondue avec l'inactivité. En effet, l'inactivité physique se définit par une activité inférieure au seuil recommandé par l'OMS d'au moins 150 minutes (2,5 h/ semaine) par semaine d'exercice d'intensité modérée. La sédentarité se caractérise comme une situation d'éveil avec dépense énergétique faible (définie comme ≤ 1,5 MET). Le MET est une unité arbitraire « d'équivalent métabolique ». En guise d'illustration, 1 MET correspond à l'activité métabolique lorsque l'on est assis devant un écran. Des activités comme jardiner, faire du vélo (15 km/h) ou marcher correspondent à une activité métabolique modérée de 3 à 6 MET.

Selon l'étude ESTEBAN, en France, (2014-2016 de l'Agence nationale de santé publique – Santé publique France), près de 45 % des femmes et 30 % des hommes n'atteignent pas les recommandations de l'OMS. De plus, 40 % des Français accumulent une activité sédentaire supérieure à 7 heures par jour (12).

Alimentation hypercalorique/déséquilibrée

La modification du mode de vie et de consommation de la population sur le dernier siècle s'accompagne d'une révolution du contenu de nos assiettes. Ainsi, la consommation totale de sucre a augmenté de 26 kg/an/habitant en 1953 à près de 40 kg en 1974. Bien que la consommation totale semble s'être stabilisée, voire améliorée avec une moyenne de 34 kg/an/habitant à la fin du siècle, il apparaît que le « type de sucre » ingéré a profondément changé. Si le sucre de canne ou de betterave dans sa forme brute a diminué de 40 % entre 1970 à 1995, les quantités en sucres raffinées (type sirop de fructose) incorporées aux aliments ultra-transformés et aux boissons a très nettement augmenté. À titre d'illustration de 1950-60 à 1995, les boissons sucrées ont augmenté de 8 litres/an à près de 50 litres/an/habitant, et les snacks riches en sucres (gâteaux, crèmes etc.) ont augmenté de 1 kg/an/hab. à 14 kg. En parallèle, les aliments bruts laissent progressivement place aux plats préparés (en moyenne : + 4,4 % par an/habitant depuis 1960). Ainsi, le temps consacré à la confection des repas a diminué de près de 25 %, comparativement à 1986. [Données INSEE.gouv ; Étude « ASPCC » (1993-1994) (13,14) ; Étude « SU.VI.MAX » (1994-2002) ; Etude INCA (1998-99) ; Etude « Val-de-Marne » (1988)] (15,16).

Cette évolution vers une alimentation hypercalorique dite « *Western Diet* » a été démontrée comme associée à l'obésité et à la stéatopathie métabolique. En effet, la stéatopathie métabolique est favorisée par des ingestats plus importants en fructose, en boissons sucrées et en viande avec des apports réduit en omega-3 (15).

Obésité et graisse viscérale abdominale

L'obésité se caractérise par un excès de masse grasse de l'organisme dont la répartition prédomine au niveau de la ceinture pelvienne pour l'obésité dite gynoïde et au niveau abdominal pour l'obésité androïde. L'indice de masse corporelle (IMC) avec un seuil supérieur à 30 kg/m^2 correspond à un indicateur relativement fiable et simple pour la définir. Néanmoins, c'est bien le tour de taille (94 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme) qui représente le mieux la surcharge graisseuse abdominale ou obésité abdominale, qui s'associe le plus au risque d'insulino-résistance et de syndrome métabolique. L'obésité et la graisse viscérale abdominale ont constamment été associées au risque de stéatopathie métabolique.

Syndrome d'insulino-résistance ou syndrome métabolique

La stéatopathie métabolique apparaît dans un contexte d'insulino-résistance avec ou sans diabète. Anciennement définit comme syndrome d'insulino-résistance, le syndrome métabolique connaît plusieurs révisions successives dans sa définition. Actuellement, le syndrome métabolique se définit comme la présence d'un tour de taille de plus de 94 cm chez l'homme ou 80 cm chez la femme associée à au moins deux facteurs de risque parmi les suivants :

- un taux élevé de triglycérides égal ou supérieur à 1,7 mmol/L (ou 150 mg/dL) ;
- un taux de HDL cholestérol inférieur à 1,03 mmol/L (40 mg/dL) chez un homme et à 1,29 mmol/L (50 mg/dL) chez une femme ;
- une tension artérielle systolique supérieure ou égale à 130 mmHg et ou tension artérielle diastolique à 85 mmHg ;
- une glycémie veineuse à jeun égale ou supérieure à 5,6 mmol/L (ou 1 g/L) (17).

Le syndrome métabolique s'associe fréquemment avec la stéatopathie métabolique, dont la prévalence augmente avec la présence du nombre de composantes du syndrome métabolique. ***Par conséquent, il est impératif de dépister une hépatopathie sous-jacente en présence d'un syndrome métabolique. À l'inverse, la découverte d'une stéatopathie métabolique impose le dépistage du syndrome métabolique*** (10).

Diabète de type 2

Il existe un lien étroit entre diabète de type 2 et stéatopathie métabolique. Certaines pistes physiopathologiques avancent que la stéatose intrahépatique constitue la première étape conduisant à la genèse de l'insulino-résistance et du diabète. Le mécanisme suggéré est une accumulation d'acide gras comme le diacylglycérol qui a comme propriété de réduire l'expression membranaire du récepteur à l'insuline (18-21). Ainsi, la présence d'une stéatopathie métabolique augmente de 2 à 5 fois le risque de développer un diabète de type 2 (22). En dehors de cause génétique comme PNPLA3 (23), la présence d'une insulino-résistance hépatique est pratiquement systématique dans la stéatopathie métabolique. Par conséquent, sa prévalence est forte chez les patients diabétiques de type 2 ou en situation de pré-diabète (1). L'évolution de l'insulino-résistance et du diabète est associée à la sévérité de la maladie hépatique que ce soit l'intensité de la fibrose ou le développement ou l'aggravation d'une NASH. ***Il est donc recommandé de dépister le diabète chez les patients avec une stéatopathie métabolique. Et inversement de rechercher***

une stéatopathie chez tous les patients diabétiques quelles que soient les valeurs du bilan hépatique (10).

Diagnostic

La stéatopathie métabolique est décrite pour la première fois par Ludwig en 1980 (24). À l'échelle cellulaire, elle se caractérise par sa lésion princeps, la stéatose hépatique. Cette dernière correspond à l'accumulation de triglycérides dans le cytoplasme des hépatocytes sous forme de gouttelettes ou vacuoles lipidiques dont la morphologie peut être soit macrovésiculaire avec un refoulement périphérique du noyau cellulaire, soit microvésiculaire. Dans la stéatopathie métabolique, la stéatose s'organise principalement et majoritairement de manière macrovésiculaire. À cette lésion principale indispensable s'associe une constellation de lésions histologiques de fréquence variable et en lien avec la sévérité de la maladie telle que les mégamitochondries, les corps de Mallory ou de Councilman, l'accumulation d'agrégats inflammatoires polymorphes au niveau lobulaire et portale ainsi que la présence de ballonisation hépatocytaire.

Les lésions retenues pour coter l'activité de la maladie dans le score histologique Nafld Activité Score ou N.A.S. sont la stéatose, l'inflammation lobulaire et la ballonisation hépatocytaire (25). La présence de ces trois lésions est indispensable à l'établissement du diagnostic de stéatohépatite par l'anatomopathologiste.

Ces lésions activent des processus de fibrogénèse avec la constitution de bande de fibrose dont la sévérité se cote selon les échelles de Brunt/Kleiner (26). Les différents scores histologiques de la stéatopathie métabolique sont le score NAS et le score Brunt pour la fibrose ainsi que plus récemment le score SAF permettant de visualiser l'ensemble des composantes histologiques de la maladie avec la stéatose, l'activité nécrotico-inflammatoire et la fibrose. L'utilisation du score SAF est recommandé par l'AFEF et l'EASL.

Plus simplement et sans passer par l'évaluation histologique systématique, l'identification d'une stéatose permet d'évoquer le diagnostic de stéatopathie métabolique. Les circonstances de découverte de la stéatose sont le plus souvent fortuites à la suite d'une imagerie ou dans le cadre d'un bilan effectué pour des perturbations du bilan hépatique, ou dans un contexte métabolique. Les perturbations sont modérées, transaminases inférieures à 5N, prédominant sur les ALAT. Un rapport ASAT/ALAT > 1 doit faire évoquer une cirrhose. Le bilan diagnostic de stéatose doit faire réaliser un bilan initial exhaustif afin d'éliminer les causes secondaires de stéatose (alcool, médicaments, virus, maladie de Wilson, etc.). Il est toutefois important de souligner que la consommation d'alcool est souvent sous-estimée. Ainsi, dans une cohorte récente de stéatopathie métabolique et de NASH, près de 25 % des patients diagnostiqués comme souffrant d'une stéatopathie (27) présentait des marqueurs capillaires et sanguins en faveur d'une consommation excessive d'alcool.

Le diagnostic de stéatose métabolique peut être porté grâce à l'imagerie, généralement grâce à l'échographie. Cependant, l'échographie hépatique identifie mal les stéatoses inférieures à 30 % et ses performances diminuent en cas d'obésité abdominale. L'IRM permet de quantifier la stéatose et a la même valeur diagnostique que la biopsie hépatique. Toutefois, seul l'anatomopathologiste peut porter le diagnostic de stéatohépatite.

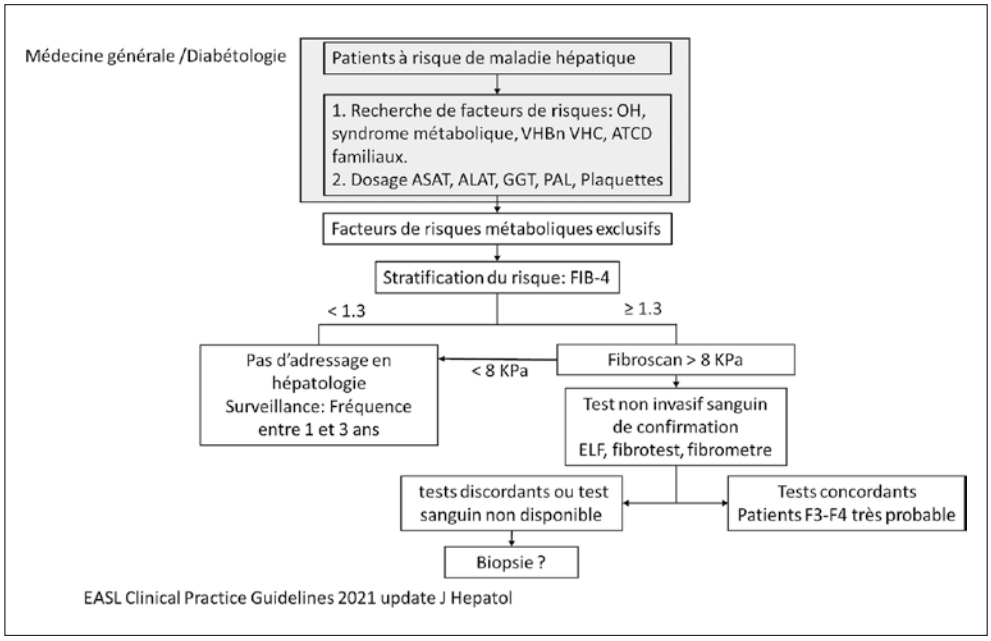
Facteurs pronostiques et évaluation de la gravité

La fibrose : principal facteur pronostique

Tous les éléments cliniques présents dans la littérature médicale associés à un risque de progression de la maladie, comme l'âge supérieur à 50 ans, un diabète déséquilibré ou la présence d'une NASH, sont en lien avec la fibrose ou la probabilité d'avoir une fibrose extensive. Toutefois, la sévérité de la fibrose constitue le principal facteur pronostique (28). Par conséquent son évaluation est le meilleur outil disponible pour stratifier le risque de morbidité hépatique et adapter le suivi.

Le recours aux outils non-invasifs sanguins ou élastométriques selon les algorithmes et recommandations des sociétés savantes doit être effectué dans la pratique clinique quotidienne (29,30). Différentes combinaisons de tests ou algorithmes utilisant le FIB-4, le NFS (Nafld Fibrosis Score), le fibroScan ou encore le Fibromètre ont été élaborés, dont un proposé par l'EASL, puis validés afin d'améliorer le suivi des patients en fonction de la stratification de leur risque hépatique (**figure 1**) (31).

Figure 1 : Algorithme de dépistage de la fibrose hépatique chez le patient ayant une NAFLD selon les recommandations de l'EASL 2021



La présence d'une NASH est indirectement liée au pronostic. En effet, la stéatohépatite constitue le principal moteur de fibrogénèse hépatique (32). Le contrôle de l'activité nécrotico-inflammatoire de la maladie permet de prévenir l'évolution et l'aggravation de la fibrose. Cette hypothèse a notamment été illustrée par les résultats des cohortes de chirurgie bariatrique où la disparition de la NASH survient avant l'amélioration de la fibrose (33). La disparition de la stéatohépatite en fait un critère statistiquement associé à l'amélioration de la fibrose (34).

Prise en charge

Un suivi interdisciplinaire

La prise de la stéatopathie métabolique doit prendre en compte l'ensemble des risques évolutifs de la maladie. En dehors du risque hépatique qui est directement en lien avec la sévérité de la fibrose, les patients sont exposés à un sur-risque d'évènements cardiovasculaires, métaboliques (développement ou complications du diabète), rénaux et néoplasiques (35).

Le cardiologue est de plus en plus attentif et concerné par ces patients, dont le risque de maladie coronarienne et d'artériosclérose est élevée (36). Le risque d'évènement cardiovasculaire fatal ou non augmente avec un HR (Hazard Ratio) de 1,45 (1,31-1,61) chez l'ensemble des patients stéatosique, indépendamment du genre, de l'âge, du diabète ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. La sévérité de la stéatopathie métabolique (fibrose, présence de NASH) s'associe à une infiltration graisseuse myocardique plus importante et augmente le risque d'évènement cardiovasculaire avec un HR à 2,5 (1,68-3,72) (37). Il n'existe aucune fréquence recommandée et validée pour l'organisation du suivi du dépistage cardiovasculaire. Toutefois, toutes les sociétés savantes (européenne, américaine, asiatique) recommandent et soulignent l'importance du dépistage et de la prise en charge cardiovasculaire. À titre d'exemple, les dernières recommandations asiatiques proposent la réalisation systématique d'un ECG et d'une échographie des troncs supra aortiques (38).

En absence de diabète connu ou existant au diagnostic de stéatopathie métabolique, les sociétés savantes recommandent la réalisation d'une glycémie à jeun et la surveillance du risque de survenue du diabète avec le temps. En effet sur une durée de suivi de 5 ans, les patients avec stéatopathie métabolique ont près de 2 fois plus de risque de développer un diabète de type 2 (37). Par ailleurs, il existe une association forte entre l'équilibre du diabète et la progression de la maladie hépatique. Le recours à un suivi endocrinologique dans les formes inflammatoires et fibrosantes avancées est conseillé, notamment pour discuter de la mise en place de nouvelles stratégies médicamenteuses impliquant les agonistes GLP-1 voire les inhibiteurs SGLT-2 (38).

Dans ce contexte d'insulino-résistance et de risque vasculaire important, le risque d'insuffisance rénale est implicite. Les méta-analyses suggèrent une augmentation du risque (HR 1,5) d'insuffisance rénale chronique de grade 3 (clairance < 60 ml/min/1,73 m^2) sur une durée de 10 ans (37). Par conséquent, si le dosage de la créatinine s'avère nécessaire, le recours à l'utilisation de traitement néphroprotecteur pour la prise en charge de l'hypertension artérielle type IEC et ARA2 est logiquement encouragée et recommandée par les sociétés savantes de cardiologie et de néphrologie (39).

Les premières études portant sur l'histoire naturelle de la stéatopathie métabolique ont rapporté un surrisque de mortalité par cancer. Si le risque de carcinome hépatocellulaire (CHC) est bien connu et favorisé par la présence d'une cirrhose, le sexe masculin et le diabète, il existe aussi une augmentation du risque oncologique extra-hépatique. Les cohortes sont en faveur d'une association avec les cancers colorectaux, gastriques, pancréatiques et utérins (22,40). Les données les plus fines sur le risque colique proviennent de cohorte endoscopique asiatique avec un risque plus important d'adénome et de cancer colorectal indépendamment de l'âge, du sexe et du diabète. Dans une étude américaine le risque de cancer digestif était plus important que celui identifié avec l'obésité suggérant que le risque oncologique décrit avec l'obésité serait médié par la présence de la stéatopathie (40). Par conséquent, l'adhésion et la participation des patients aux stratégies de dépistage des cancers, notamment colique, est donc essentielle. Cependant la présence d'une stéatopathie métabolique ne modifie pas les recommandations actuelles de dépistage (41). Notamment, bien qu'il existe un risque de CHC en l'absence de cirrhose dans le contexte de stéatopathie métabolique, l'incidence annuelle dans cette situation est inférieure à 1,5 % par an, seuil retenu pour que le dépistage soit considéré coût-efficace (42). Aussi, le dépistage du CHC n'est pas aujourd'hui recommandé en dehors de l'existence d'une cirrhose.

Organiser le suivi

Actuellement, il n'existe pas de projet thérapeutique type pour le suivi de la stéatopathie métabolique. De plus, si quelques « cliniques de la NASH » ou structures d'hôpitaux de jour/ de semaine ont vu le jour, la vaste majorité des structures de soin, hospitalières ou libérales, nationales ne sont pas encore « dimensionnées » ou structurées pour centraliser la prise en charge de la stéatopathie métabolique à l'image de ce que proposent nos confrères diabétologues.

Ainsi, la prise en charge peut se résumer en quelques étapes successives :

- identifier le risque hépatique : sévérité de la fibrose et existence d'une NASH ; mise en place du dépistage du CHC en cas de cirrhose. Si l'échographie-Doppler n'est pas contributive en raison de l'obésité, une imagerie en coupe doit être réalisée ;
- faire le bilan des comorbidités cardiovasculaires, métaboliques et rénales ;
- information/ éducation thérapeutique et une prescription de suivi diététique et d'activité physique adaptée ;
- réévaluation de l'efficacité et discussion de stratégie médicamenteuse (protocolaire) ou chirurgicale (chirurgie bariatrique).

Une proposition de « check-list » est présentée **tableau 1**.

Prescription diététique

La perte de poids, clé de voûte de la prise en charge, doit être envisagée et reconsidérée à chaque étape, y compris en cas de traitement médicamenteux. Pour ce faire, le régime et la prise en charge diététique nécessite d'être explicités

Tableau 1 : Proposition de check-list pour la prise en charge de la NASH

Check-list	Recherche faite par MG ou HGE	Recours complémentaires avis spécialisé
RECHERCHE DE FACTEUR DE RISQUE		
Age		
ATCD familiaux CV		
Tabagisme		
Consommation alcool		
Alimentation	Habitudes alimentaires (produits ultra-transformé, soda, jus de fruit, etc...)	Diététicien : bilan alimentaire. (* non remboursé sécu, mais prise en charge par mutuelle fréquente-vérifier les contrats)
Activité physique	Patient inactif ou sédentaire (Recommandation OMS 2,5h/semaine d'activité physique)	Prescription AP. Bilan avant médical prescription. (si Age sup 50 ans, diabète /obésité) bilan cardiologique nécessaire. Prise en charge de l'activité physique par les mutuelles (souvent ALD, parfois jusqu'à 500 euros/an)
Mesure de Tension Artérielle	Cabinet médical/pharmacie ou auto-mesure	
IMC/ tour taille & hanche		
Bilan lipidique	RHD +/- statine en fonction des risques	
Dépistage du diabète	Glycémie à jeun	
DIAGNOSTIC		
Biopsie Hépatique		
COMPLICATIONS		
Evaluation de la fibrose	FIB-4 / tests sanguins spécialisés/ évaluation de l'élasticité hépatique	
CHC	Imagerie (Echographie...)	
Vaisseaux	Echographie carotides/MI	
Cœur	Arythmie, dyspnée, douleurs thoraciques.	Bilan cardio : ECG, test d'effort ou explorations coronaires.
Rein	Dépistage IRC : créatinine.	Bilan néphrologique
VULNÉRABILITÉ		
Terrain psy/psychiatrique		Psychologue/psychiatre
Sociale		Assistante sociale

et évalués chez chaque patient. Cette étape indispensable est limitée par l'absence de remboursement par la sécurité sociale de l'évaluation diététique. Toutefois, de nombreuses mutuelles et assurances complémentaires proposent une enveloppe contractuelle forfaitaire pour les patients diabétiques et/obèses reconnus en affection de longue durée (ALD).

Le traitement de première intention recommandé repose sur une perte de poids dont le régime constitue la principale mesure correctrice associé à la majoration de l'activité physique (qui sera abordée ultérieurement). Les recommandations s'appuient sur les données des études de Promrat et Vilar-Gomez validant un seuil de 7 à 10 % de perte pondéral pour le traitement de la NASH (43,44). Aucun régime spécifique n'est recommandé (10). La prescription repose sur la restriction calorique de 500-1000 kcal/j et sur la limitation en hydrate de carbone/ fructose et en graisse animale. Toutefois, les dernières études suggèrent que l'arrêt des apports en fructose et/ ou le suivi de certains régimes type « méditerranéen » ou « green-méditerranéen » très pauvre en glucides et en graisses animales sont associées à une réduction plus importe des marqueurs d'insulino-résistance et de stéatose intra-hépatique (45,46). Il est bien démontré que la supplémentation en oméga-3 ne présente pas d'intérêt hépatique (47). Cependant, la prise en charge nutritionnelle s'adapte au cas par cas en fonction des causes de l'obésité et doit faire l'objet d'une enquête approfondie. Malheureusement, il existe des obstacles psychologiques significatif limitant le nombre de patients en mesure d'atteindre les objectifs fixés et à les maintenir. Ainsi près de 35 % des patients suivis pour une stéatopathie métabolique ne se considèrent pas concernés* ou dans l'intention* de mettre en place des mesures correctives (48) (* : correspond aux étapes psychologiques adaptatives formulées par *Prochaska* et *DiClemente* et utilisées dans le sevrage tabagique ou pour changer un habitus, se définissent en 6 étapes : 1/ non concerné, 2/ intention, 3/ préparation, 4/ action, 5/ maintien, 6/ rechute). Par conséquent, près d'un tiers des patients sont d'emblée inaccessibles à un

changement de régime alimentaire. Ces chiffres expliquent en partie le fait que seuls 10 % des patients seront en mesure d'atteindre un seuil de perte pondérale supérieure à 10 % (44).

Prescription d'activité physique adaptée

L'activité physique fait partie intégrante du projet thérapeutique, en maximisant les chances pour le patient d'atteindre un seuil de perte masse grasse suffisant pour contrôler la maladie hépatique, voire en permettre la rémission. Tout comme l'OMS, ***les sociétés savantes recommandent 150 min d'activité physique modérée à intense par semaine.*** L'incitation ne suffit pas. En effet, près de 50 % des patients n'envisagent pas d'augmenter leur activité physique sur la simple recommandation médicale émise en consultation (48,49). Dans ce contexte, la prescription d'une activité physique permet au patient de s'engager dans un programme collectif. Depuis la loi de modernisation de 2016, ***tous les médecins peuvent « prescrire » de l'activité physique adaptée (APA)***. Cette prescription est soutenue par l'HAS et par les ARS. Elle aujourd'hui est théoriquement possible. ***L'APA est recommandée pour les patients avec un diabète, une obésité et des antécédents cardiovasculaires*** (**tableau 2**) (50,51). La stéatopathie métabolique n'apparaît pas à ce jour dans les recommandations. Toutefois, la plupart des patients avec une stéatopathie sévère souffrent d'au moins une des comorbidités reconnues.

Au-delà des limites en lien avec l'implication des patients, il existe cinq freins majeurs à la prescription de l'APA :

- le manque de connaissances des patients sur l'AP et ses impacts sur la santé ;
- les craintes médicales en lien avec les risques d'évènements cardio-vasculaires au cours de la pratique d'une AP ;
- le flou sur les modalités de consultation et de prescription médicale de l'AP et l'absence de financement spécifique des évaluations médicales et paramédicales nécessaires à l'APA ;
- l'absence de parcours structurés pluri-professionnels centrés sur la prescription d'APA ;
- l'absence de prise en charge par la sécurité sociale de la prescription d'APA (52).

Enfin, la structuration et l'organisation par les ARS de l'APA est très hétérogène sur le territoire. Certaines régions comme la région Grand-Est ont engagé un processus ambitieux pour rendre l'APA plus simple et accessible. Mais dans la plupart des régions, l'accès à l'information concernant l'APA restent complexes.

Comment prescrire l'APA ?

La prescription d'APA se déroule en plusieurs étapes :

- orientation du patient par le médecin (site de l'ARS) ;
- prise de contact avec le réseau de professionnel sur le territoire ;
- réalisation du bilan médico-sportif ;
- validation du parcours par le médecin prescripteur et prescription de l'APA dans un des 3 parcours proposés ;
- bilan final pour appréciation et mesure des bénéfices de l'APA ;

Trois parcours sont proposés. Le premier s'adresse aux patients avec peu de comorbidités. Il s'agit de conseil en vue d'une pratique sportive en autonomie. Le second parcours s'adresse à des patients comorbides pour lesquels l'activité physique doit être encadrée et adaptée. Les séances sont alors collectives et dédiés à l'APA. Seules les structures labélisées sont en mesure de proposer ce type de programme. Les structures labélisées sont référencées par les ARS. Enfin le dernier parcours est à mi-chemin entre les parcours 1 et 2. Les patients effectuent des séances collectives et/individuelles dans une structure labélisée.

L'absence de réseau existant en lien avec les structures de soins et de formation des gastroentérologues à la prescription de l'APA est un facteur fortement limitant. Toutefois, l'obésité et le diabète de type 2 étant souvent en lien avec la défavorisation sociale, les coûts pour le patient sont un frein supplémentaire. Cependant, certaines mutuelles proposent des prises en charge financières sous certaines conditions. Généralement, les patients doivent être en ALD pour un diabète ou une obésité avec un IMC supérieur à 40 mg/m^2. Les prises en charge sont très hétérogènes entre les contrats et les mutuelles. Certains contrats proposent jusqu'à 500 euros par an, d'autres près de 10 fois moins. Les patients doivent se renseigner directement auprès de leur mutuelle et de leur assureur.

Traitement actuellement en cours de développement

Agoniste GLP-1

Armstrong *et al.* avait déjà ouvert la voie de cette famille thérapeutique avec son essai randomisé de phase 2, positif, sur le liraglutide il y a maintenant 8 ans (53). L'arrivée des agonistes retard avec des injections sous-cutanées hebdomadaires ont permis de généraliser leur utilisation dans le diabète,

Tableau 2 : Liste des pathologies reconnues pouvant permettre la prescription de l'activité physique (source HAS)

Surpoids et obésité	Cancer (sein, CCR, prostate)	Post-partum
Diabète de type 2	AOMI	Maladie de Parkinson
Diabète de type 1	HTA	Arthroses périphériques
Coronaropathie	Asthme	Dépression
AVC	BPCO	Etats psychologiques
Insuffisance cardiaque	Prévention risque chute	

démontré leur efficacité sur le risque cardiovasculaire et leur potentiel sur le traitement de la NASH en phase 2. Ainsi, le sémaglutide a montré près de 50 % de rémission de la NASH, associée à une perte de poids significative à la posologie de 2,4 mg/semaine. Le semaglutide est actuellement en cours d'évaluation de phase III (54). En attendant, ces traitements ne sont à ce jour pas indiqués en l'absence de diabète.

Agoniste Pan-PPAR

Les agonistes PPAR (Peroxisome proliferator-activated Receptors) (PPARs) ont déjà été explorés de manière appondie dans la NASH et la maladie cholestatique hépatique (55). Les agonistes PPARα améliorent le métabolisme lipidique et l'homéostasie énergétique, les PPARγ optimisent la réponse à l'insuline alors que les PPARβ/δ agissent sur les métabolismes des acides gras (56). La découverte des agonistes Pan-PPAR actif sur ces 3 sous-types constitue une piste d'avenir importante pour le développement thérapeutique dans la NASH. Ainsi, le lanifibranor a montré en phase IIb une rémission de la NASH dans environ 50 % des cas et une amélioration de la fibrose dans 40 % des cas (57). Il s'agit d'une molécule testée actuellement en phase III.

Autres molécules et cibles thérapeutiques en développement

De très nombreuses molécules et pistes thérapeutiques sont en cours d'évaluation. Ainsi de nombreux essais de phase II se sont avérés positifs avec des perspectives de développement futures. On soulignera le potentiel des agonistes du récepteur β de la thyroïde en qualité d'activateur métabolique qui réduisent de manière intense la stéatose intra-hépatique en 3 mois (58).

Les agonistes FXR restent une piste majeure notamment grâce à leur effet anti-fibrosant depuis l'essai sur l'acide obéticholique (59). Toutefois, l'efficacité de l'acide obéticholique sur la composante nécrotico-inflammatoire de NASH reste décevante (60). Avec sa tolérance très mitigée (prurit et asthénie) et avec son efficacité partielle sur la NASH, il est légitime de s'interroger sur les possibilités de développements futurs.

Chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique, quel que soit le type d'intervention, est un élément de l'arsenal thérapeutique à considérer (61). En effet, chez l'obèse morbide et sévère (avec IMC > 35 kg/m^2), la chirurgie bariatrique permet une rémission de la NASH dans près de 80 % des cas (33,62) avec une réduction de la fibrose à 5 ans dans 30 à 50 % des cas (34). La chirurgie est d'ailleurs déjà considérée comme un traitement de la NASH chez l'obèse morbide (10). Les bénéfices de la chirurgie sont nombreux que ce soit sur la rémission du diabète (63), la réduction du risque cardiovasculaire (64), l'allongement de la survie (65) et plus récemment de la réduction de la mortalité par cirrhose (66).

Toutefois, plusieurs questions subsistent sur la chirurgie bariatrique comme son applicabilité chez les patients avec un IMC inférieur à 35 kg/m^2 et son positionnement vis-à-vis des traitements médicamenteux (61).

L'optimisation des parcours patients avant et après chirurgie bariatrique est indispensable pour pérenniser les résultats pondéraux sur le long terme et éviter les complications nutritionnelles et carentielles.

Conclusion

L'identification des sujets à risque de stéatopathie métabolique, le diagnostic et la prise en charge de ces patients est un enjeu de santé publique et l'un des défis futurs de l'hépato-gastroentérologie. La perte de poids et la lutte contre la sédentarité constituent la clé de voûte de la prise en charge, et le resteront y compris si les traitements médicamenteux en développement tiennent leurs promesses.

Références

1. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, *et al*. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Journal of hepatology. 2019;71(4):793-801.
2. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, *et al*. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. The Lancet. 2011;378(9793):804-14.
3. Global BMI. Mortality Collaboration null, Di Angelantonio E, Bhupathiraju S, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, *et al*. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. Lancet. 2016;388:776-86.
4. Nabi O, Lacombe K, Boursier J, Mathurin P, Zins M, Serfaty L. Prevalence and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Advanced Fibrosis in General Population: the French Nationwide NASH-CO Study. Gastroenterology. août 2020;159(2):791-793.e2.
5. Adams LA, Lymp JF, Sauver JS, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, *et al*. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. Gastroenterology. 2005;129(1):113-21.
6. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. Hepatology. 1995;22(6):1714-9.
7. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, *et al*. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. Gastroenterology. 2015;148(3):547-55.
8. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. Hepatology. 2014;59(6):2188-95.
9. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. Journal of hepatology. 2009;51(2):371-9.
10. Liver EA for TS of T, Diabetes (EASD EA for the S of. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Obesity facts. 2016;9(2):65-90.
11. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Zvibel I, Goldiner I, *et al*. Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. Hepatology. 2008;48(6):1791-8.
12. Vallee A, Gabet A, Grave C, Sorbets E, Blacher J, Olie V. Patterns of hypertension management in France in 2015: The ESTEBAN survey. The Journal of Clinical Hypertension. 2020;22(4):663-72.
13. Volatier JL, Verger P. Recent national French food and nutrient intake data. British Journal of Nutrition. 1999;81(S1):S57-9.
14. Couet C, Rigaud D, Volatier JL, Borys JM, Giachetti I, Cassuto DA, *et al*. French intake survey. 2. Carbohydrates: quantitative and qualitative aspects. Cahiers de Nutrition et de Dietetique (France). 2000;

15. Czernichow S, Bertrais S, Oppert JM, Galan P, Blacher J, Ducimetiere P, *et al*. Body composition and fat repartition in relation to structure and function of large arteries in middle-aged adults (the SU. VI. MAX study). International journal of obesity. 2005;29(7):826-32.

16. Dauchet L, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Bertrais S, Estaquio C, Péneau S, *et al.* Dietary patterns and blood pressure change over 5-y follow-up in the SU. VI. MAX cohort. The American journal of clinical nutrition. 2007;85(6):1650-6.

17. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. The Lancet. 2005;366(9491):1059-62.

18. Magkos F, Su X, Bradley D, Fabbrini E, Conte C, Eagon JC, *et al*. Intrahepatic diacylglycerol content is associated with hepatic insulin resistance in obese subjects. Gastroenterology. 2012;142(7):1444-6.

19. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. Physiological reviews. 2018;98(4):2133-223.

20. Perry RJ, Camporez JPG, Kursawe R, Titchenell PM, Zhang D, Perry CJ, *et al*. Hepatic acetyl CoA links adipose tissue inflammation to hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. Cell. 12 févr 2015;160(4):745-58.

21. Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. Nature. 5 juin 2014;510(7503):84-91.

22. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2014;59(3):1174-97.

23. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, *et al*. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. Nature genetics. 2008;40(12):1461-5.

24. Ludwig J, Viggiano TR, Mcgill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. In: Mayo Clinic Proceedings. 1980. p. 434-8.

25. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, *et al*. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2005;41(6):1313-21.

26. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. The American journal of gastroenterology. 1999;94(9):2467-74.

27. Staufer K, Huber-Schönauer U, Strebinger G, Pimingstorfer P, Suesse S, Scherzer TM, *et al*. Ethyl glucuronide in hair detects a high rate of harmful alcohol consumption in presumed non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Hepatology. 2022;

28. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, *et al*. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2015;149(2):389-97.

29. Boursier J, Guillaume M, Leroy V, Irlès M, Roux M, Lannes A, *et al.* New sequential combinations of non-invasive fibrosis tests provide an accurate diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD. Journal of hepatology. 2019;71(2):389-96.

30. Boursier J, Francque S. Noninvasive Tests of Liver Fibrosis and Their Combination in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: From Selected Patients to Real-Life Populations. Hepatology. 2019;70(5):1500-2.

31. Canivet CM, Costentin C, Irvine KM, Delamarre A, Lannes A, Sturm N, *et al.* Validation of the new 2021 EASL algorithm for the noninvasive diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD. Hepatology. 2022;

32. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. Journal of hepatology. 2015;62(5):1148-55.

33. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, *et al.* Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. Gastroenterology. août 2015;149(2):379-88; quiz e15-16.

34. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, Gnemmi V, Baud G, Verkindt H, *et al.* Bariatric surgery provides long-term resolution of nonalcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis. Gastroenterology. 2020;159(4):1290-301.

35. Targher G, Tilg H, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach. The lancet Gastroenterology & hepatology. 2021;6(7):578-88.

36. Sinn DH, Kang D, Chang Y, Ryu S, Gu S, Kim H, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and progression of coronary artery calcium score: a retrospective cohort study. Gut. 2017;66(2):323-9.

37. Mantovani A, Csermely A, Petracca G, Beatrice G, Corey KE, Simon TG, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. The lancet Gastroenterology & hepatology. 2021;6(11):903-13.

38. Eslam M, Sarin SK, Wong VWS, Fan JG, Kawaguchi T, Ahn SH, *et al.* The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. Hepatology international. 2020;14(6):889-919.

39. Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, Sandesara PB, Chalasani NP, Sperling LS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 5 mars 2019;73(8):948-63.

40. Allen AM, Hicks SB, Mara KC, Larson JJ, Therneau TM. The risk of incident extrahepatic cancers is higher in non-alcoholic fatty liver disease than obesity - A longitudinal cohort study. J Hepatol. déc 2019;71(6):1229-36.

41. Blanc JF, Debaillon-Vesque A, Roth G, Barbare JC, Baumann AS, Boige V, *et al.* Hepatocellular carcinoma: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, AFEF, SIAD, SFR/FRI). Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. 2021;45(2):101590.

42. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, *et al.* Hepatocellular carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 21 janv 2021;7(1):6.

43. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, *et al.* Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. janv 2010;51(1):121-9.

44. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, *et al.* Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology. août 2015;149(2):367-378.e5; quiz e14-15.

45. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, *et al.* The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. juill 2013;59(1):138-43.

46. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, *et al.* Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. N Engl J Med. 17 juill 2008;359(3):229-41.

47. Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A, Cummings OW, Chojkier M, EPE-A Study Group. No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. Gastroenterology. août 2014;147(2):377-384.e1.

48. Centis E, Moscatiello S, Bugianesi E, Bellentani S, Fracanzani AL, Calugi S, *et al.* Stage of change and motivation to healthier lifestyle in non-alcoholic fatty liver disease. Journal of hepatology. 2013;58(4):771-7.

49. Centis E, Marzocchi R, Suppini A, Dalle Grave R, Villanova N, J Hickman I, *et al.* The role of lifestyle change in the prevention and treatment of NAFLD. Current pharmaceutical design. 2013;19(29):5270-9.

50. Perrin C, Chenu C, Boiché J. L'ACTIVITÉ PHYSIQUE POUR LES MALADES CHRONIQUES: ENTRE POLITIQUES PUBLIQUES, ORGANISATIONS INNOVANTES ET PRATIQUES PROFESSIONNELLES ÉMERGENTES. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire-BEH. 2020;(Hors Série 3 novembre 2020).

51. Rivière D, Bigard X. Prescription de l'activité physique. Médecine du sport: Pour le Praticien. 2020;228.

52. Davergne T, Foltz V, Bailly F, Gossec L. Freins et croyances en rhumatologie dans la pratique de l'activité physique. Revue du Rhumatisme Monographies. 2021;88(3):231-6.

53. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, *et al.* Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. The Lancet. 13 févr 2016;387(10019):679-90.

54. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, *et al*. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. N Engl J Med. 25 mars 2021;384(12):1113-24.

55. Staels B, Rubenstrunk A, Noel B, Rigou G, Delataille P, Millatt LJ, *et al.* Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. déc 2013;58(6):1941-52.

56. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, *et al.* Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. Gastroenterology. juill 2008;135(1):100-10.

57. Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, Anstee QM, Bugianesi E, Sanyal AJ, *et al.* A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in NASH. N Engl J Med. 21 oct 2021;385(17):1547-58.

58. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, Zhou R, Moylan CA, Frias JP, *et al.* Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. The Lancet. 2019;394(10213):2012-24.

59. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, *et al.* Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. The Lancet. 14 mars 2015;385(9972):956-65.

60. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, *et al.* Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. The Lancet. 2019;394(10215):2184-96.

61. Lassailly G, Caiazzo R, Pattou F, Mathurin P. Perspectives on Treatment for Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology. 1 juin 2016;150(8):1835-48.

62. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, *et al.* Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. Gastroenterology. août 2009;137(2):532-40.

63. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, *et al*. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. N Engl J Med. 22 mai 2014;370(21):2002-13.

64. Heneghan HM, Meron-Eldar S, Brethauer SA, Schauer PR, Young JB. Effect of bariatric surgery on cardiovascular risk profile. The American journal of cardiology. 2011;108(10):1499-507.

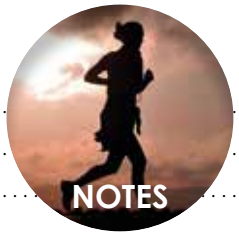
65. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, *et al.* Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. Jama. 2012;307(1):56-65.

66. Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R, Bena J, Fayazzadeh H, Singh T, *et al*. Association of Bariatric Surgery With Major Adverse Liver and Cardiovascular Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis. JAMA. 23 nov 2021;326(20):2031-42.

5

Les cinq points forts

- Le pronostic de la stéatopathie métabolique dépend de la sévérité de la fibrose qui peut être estimée grâce à des tests non-invasifs.
- Un suivi est recommandé, son rythme dépendant de la sévérité de la fibrose.
- La stéatopathie métabolique expose à un sur-risque de morbi-mortalité cardiovasculaire, oncologique, hépatique, endocrinologique et rénale, justifiant une prise en charge.
- Le projet thérapeutique repose essentiellement sur la lutte contre la sédentarité et un régime alimentaire pauvre en hydrates de carbone favorisant la perte de poids.
- L'activité physique peut être prescrite médicalement, chez les patients diabétiques, obèses ou avec des facteurs de risques cardiovasculaires. Non remboursée par la Sécurité Sociale, certaines assurances complémentaires la prennent en charge.


NOTES

Maladie lithiasique biliaire

David ZANDITENAS

Hôpital Saint Camille - 2 Rue des Pères Camilliens, 94360 Bry-sur-Marne (France)

zandiphone@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la physiopathologie de la lithogénèse et les facteurs de risque
- Savoir identifier les manifestations cliniques
- Connaître les indications du traitement médical
- Connaître les particularités de la lithiase intra-hépatique

LIENS D'INTÉRÊT

Aucun lien d'intérêt n'a été déclaré par l'auteur

MOTS-CLÉS

Lithogénèse ; Acide ursodésoxycholique ; Syndrome LPAC

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

La lithiase biliaire est devenue un problème majeur de santé publique, notamment dans les pays développés où elle affecte jusqu'à 20 % de la population générale. Elle est actuellement la pathologie gastro-intestinale la plus pourvoyeuse d'hospitalisations (4 % de la population occidentale).

Une nouvelle cause de lithiase biliaire, principalement intrahépatique a été révélée en 2006 : le syndrome LPAC. Depuis cette date, la compréhension de la physiopathologie de la lithiase biliaire a beaucoup progressé et fait intervenir maintenant des anomalies génétiques, environnementales, locales, hormonales même métaboliques.

Sa prise en charge médicale est devenue multidisciplinaire et fait appel aux dernières avancées radiologiques, endoscopiques et chirurgicales.

Pour bien comprendre et prendre en charge la lithiase biliaire, il est important de bien préciser certaines définitions.

Définitions

La lithiase biliaire : La lithiase biliaire correspond à la présence d'un ou plusieurs calculs dans les voies biliaires ; c'est-à-dire dans la vésicule biliaire (VB), dans la voie biliaire principale (VBP) et/ ou dans les voies biliaires intrahépatiques (VBIH). Qu'il y ait 1 seul calcul ou 1 000 calculs, nous parlons toujours de la « lithiase biliaire » au singulier.

Le calcul biliaire : Il correspond à l'élément solide et mobile présent de façon anormale dans les voies biliaires. Il peut être de nature, de taille, de localisation et de traduction clinique variable :

- Il peut mesurer de 1 mm à plus de 4 cm,
- Il est constitué principalement de cholestérol (dans 95 % des cas), de bilirubine (5 % des cas) ou d'un mélange des deux,
- Il peut être de localisation vésiculaire, canalaire, intra et/ ou extra-hépatique,
- Il peut être asymptomatique, symptomatique (colique hépatique) ou compliqué (cholécystite, pancréatite ou angiocholite).

La maladie lithiasique biliaire : Elle regroupe toutes les manifestations cliniques ou biologiques dont la cause est la présence d'une lithiase biliaire.

Pour parler de maladie lithiasique biliaire, il faut, soit que des symptômes ou complications lui soient rapportés ; soit que la localisation de ces calculs soit atypique et menaçante, notamment dans la VBP ou dans les VBIH.

La boue biliaire (ou « sludge ») : La boue biliaire n'est pas une lithiase. Elle n'est pas non plus une cause de calcul car elle survient presque physiologiquement dans toute situation de stase biliaire (nutrition parentérale). Elle contribue, en revanche, fortement à la formation de calculs.

Physiologie de la bile/ lithogénèse

Physiologie de la bile

La bile est un mélange complexe de substances théoriquement non miscibles : de l'eau, des sels biliaires, de la bilirubine conjuguée et des lipides (cholestérol) (**figures 1 et 2**).

La principale difficulté pour la stabilité chimique de ce liquide est la solubilisation du cholestérol (qui est un lipide) dans le milieu aqueux de la bile. Cela est rendu possible grâce à la présence des phospholipides qui permettent la formation de micelles hydrosolubles contenant les molécules incompatibles entres elles (**figure 2**). Les acides biliaires y contribuent également mais à une moindre mesure.

Figure 1

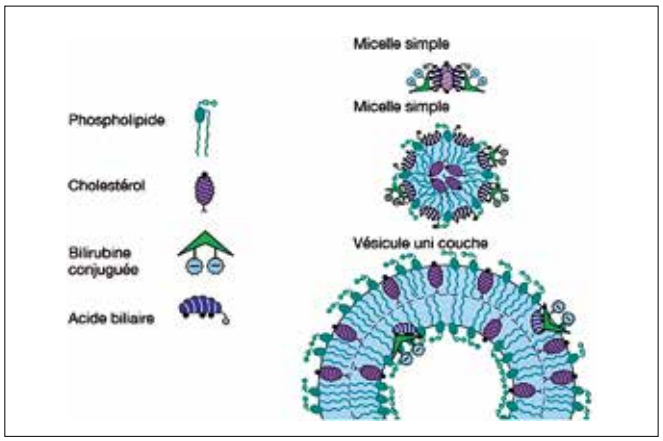
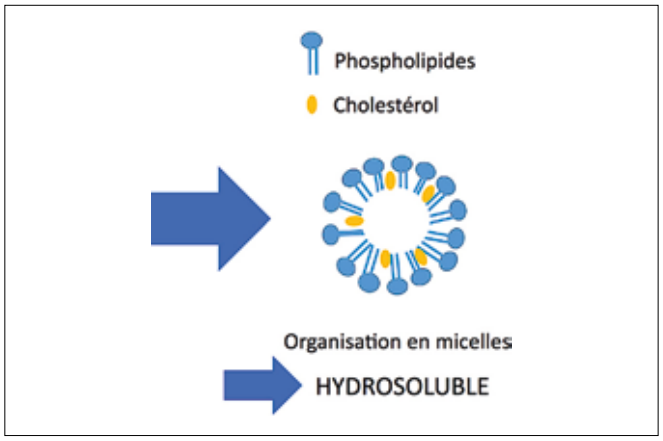


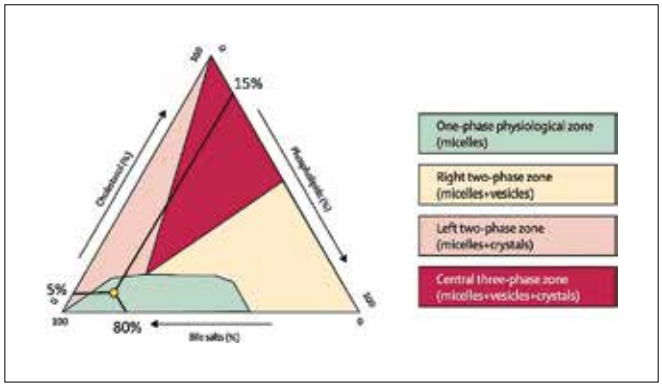
Figure 2



Wang et al. 2009

La stabilité de ce mélange est donc obtenue grâce à des concentrations précises de cholestérol, de sels biliaires et de phospholipides mais aussi à une mobilité constante de ce mélange (motricité de la vésicule et cycle entéro-hépatique) (**figure 3**).

Figure 3 : Diagramme ternaire de Small



Portincasa et al. Lancet 2006

Physiopathologie de la lithiase

Lithiase cholestérolique

Dans certaines conditions, ces micelles de cholestérol peuvent fusionner entre elles et donner naissance à des vésicules à une couche puis des vésicules à multiples couches autour desquelles le cholestérol va cristalliser. Ce phénomène s'appelle la nucléation car c'est autour de ce petit noyau que va croître le calcul de cholestérol (**figure 1**).

La paroi de la vésicule biliaire interfère également avec ce mélange en déshydratant la bile par résorption d'eau et en sécrétant une mucine le long de ses parois qui favorisera la croissance du calcul.

Les facteurs d'instabilité de ce mélange sont principalement la sursaturation de la bile en cholestérol (HDL notamment), une diminution de sécrétion des sels biliaires, l'appauvrissement de la bile en phospholipides et l'immobilité de la vésicule biliaire (**tableau 1**).

Tableau 1

Mécanisme principal de l'effet sur la lithogénèse	Cholestérol biliaire	Flux d'acide biliaire	Motricité vésiculaire
Favorisant la lithiase			
Obésité	++++		+
Diabète 2	+++	+	++
Traitement hormonal substitutif			++
Somatostatine		+++	+++
Sédentarité	+	++	++
Constipation chronique		++	++
Alimentation riche graisses saturée	++		
Perte de poids rapide (> 1,5 Kg/semaine)	+++	+	+
Nutrition entérale ou parentérale			+++
Réduisant la lithogénèse			
Médicament : aspirine, statine ezetimib alcool, Vitamine C, Oméga 3	+/-	++/-	+/-
Alimentation riche en fibres	+	++	+++
Activité phisique	+	++	++

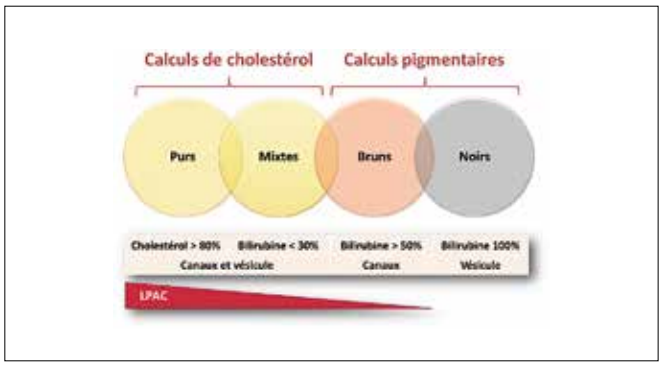
Le lieu de formation de la lithiase biliaire cholestérolique est donc la vésicule biliaire, qui concentre tous les facteurs favorisants à la nucléation et à la croissance du ou des calculs.

La présence d'un calcul ailleurs dans les voies biliaires (en dehors du cas particulier du calcul brun) est donc le fruit d'une migration incomplète ou l'existence d'anomalies morphologiques des voies biliaires responsables d'une stase biliaire extra vésiculaire (maladie de Caroli principalement).

Autres calculs

Il existe 2 autres types de calculs dont la physiopathologie diffère ; le calcul pigmentaire et le calcul brun (**figure 4**).

Figure 4



Le calcul pigmentaire (ou calcul noir) est lié à l'augmentation de la sécrétion de bilirubine non conjuguée observée dans toutes les formes d'hémolyse chronique.

Le calcul brun est constitué de bilirubine de calcium issue de l'action de déconjugaison de la bilirubine par les béta-glucuronidases bactériennes, observée principalement dans les lésions ou infections chroniques des voies biliaires ; ce pourquoi on les trouve rarement dans la vésicule biliaire.

Le syndrome LPAC

Il existe une entité particulière de la maladie lithiasique responsable d'une lithogénèse directement dans les VBIH saines : le syndrome LPAC (Low Phospholipid Associated Cholelitiasis).

Comme son nom l'indique, la cause en est un déficit de phospholipides dans la bile entrainant la nucléation et la croissance de calcul directement dans les voies biliaires saines, indépendamment du taux de cholestérol biliaire et de l'immobilité de la vésicule.

Tableau 3

Critères diagnostiques du LPAC syndrome
2 ou 3 critères suivants
Début avant l'age de 40 ans
Symptomes récidivant après cholecystectomie
Foyers hyperéchogènes intrahépatique en échographie

Ce qui distingue également le syndrome LPAC de la lithiase cholestérolique classique est le terrain : femme jeune (entre 15 et 30 ans pour la plupart), sans surpoids ni autre facteur favorisant et n'ayant pas de calcul dans la vésicule ou n'ayant plus de vésicule biliaire. Sa traduction clinique est faite de fréquents épisodes de douleur d'allure biliaire (**tableau 4**), parfois associés à un tableau biologique de migration lithiasique, voire même de pancréatite et qui récidivent après cholécystectomie (**tableau 2**).

Le diagnostic du LPAC repose sur des critères cliniques et anamnestiques précis (**tableau 3**), mais surtout sur la mise en évidence d'images échographiques spécifiques intrahépatiques : queues comètes, écho de répétition... (**figure 5**).

Bien que des mutations du gène ABCB4 codant pour la protéine MDR3 (transporteur principal de la phospholipide dans la bile) soient identifiées depuis 2006, ces dernières ne participent pas au diagnostic car elles ne sont présentées que dans 50 % des cas.

Le diagnostic est donc rendu difficile par la faible diffusion des critères diagnostiques et par l'expérience particulière que doivent acquérir les radiologues pour l'identifier... ainsi, l'errance diagnostique peut dépasser 8 ans (**figure 5**).

Le syndrome LPAC est pourtant beaucoup plus fréquent qu'on ne le pense : il ne représente que 1 % de tous les cas de lithiase biliaire, mais si on s'intéresse aux patients de moins de 30 ans, sans surpoids et ayant présenté des manifestations biliaires de tous types : on arrive à une prévalence de 50 % !

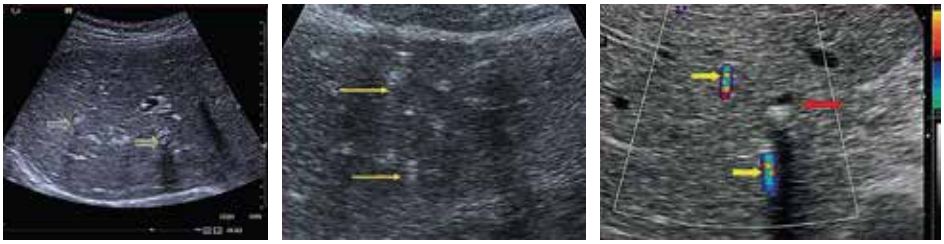
Tableau 4

Manifestations de la lithiase biliaire symptomatique		
Clinique	Douleur de l'hypochondre droit « on-off »	- début et fin rapide (douleur "on-off") - durée : 15 minutes à 4 heures - aucune douleur inter crise
	- Nausées - Inhibition respiratoire	
Syndrome	Colique hépatique	Migration lithiasique
Biologie	- Bilan hépatique normale - Lipase normale - CRP normale	- Cytolyse > 10N ; Diminution de 50% / 24h - Lipase > N se normalisant en 24h - CRP normale
Imagerie	Vésicule biliaire distendue à paroi normale	Voies biliaires un peu trop visibles
Complication	Cholécystite	Angiocholite et/ou pancréatite aigue

Tableau 2

Différences entre la lithiase banale et le syndrome LPAC		
	Lithiase "banale"	lithiase LPAC
Physiopathologie	Excès de cholestérol dans la bile	Défaut de solubilisation du cholesterol
ATCD	**Familliaux** : lithiase biliaire	**Familliaux** : lithiase biliaire < 30 ans **Personnels** : chlestase gravidique
Terrain	> 50 ans Obésité DNID, sédentarité,	< 30 ans Absence d'obésité Pas d'autre facteur de risque de lithiase
Clinique	Cholique hépatique Cholécystite	Migration mithiasique Récidive après cholecytstectomie
Génétique	mutation ABCB4 = 0%	Mutation ABCB4 48-50 %
Imagerie	Macrolithiase vésiculaire	Foyers hyperéchogènes intrahépatiques
Traitement	Cholecystectomie : inuquement si symptomes ou complication.	Cholecystectomie : uniquement si cholecystite dans tous les cas : AUDC à vie (8 - 12 mg/kg)

Figure 5



Aspect classique de la lithiase intrahépatique | Queues de comètes intra-hépatiques | Aspect de scintillement intrahépatique

Manifestations cliniques

Définitions et incidences

La lithiase biliaire peut se révéler dans 3 situations cliniques différentes : la lithiase asymptomatique de découverte fortuite, la lithiase symptomatique douloureuse ou bien encore la lithiase compliquée nécessitant une hospitalisation.

La lithiase est le plus souvent asymptomatique (80 % des cas), ce qui ne l'empêche pas d'être associée à des symptômes digestifs qui ne lui sont pas rapportables : dyspepsie, RGO, ballonnement et flatulence… Ces derniers sont souvent à l'origine de la prescription de l'examen morphologique ayant mis en évidence la lithiase mais leur prévalence y est identique à celle observée dans la population générale ; ces symptômes ne sont donc pas spécifiques.

La lithiase devient symptomatique lorsqu'elle entraîne des manifestations cliniques assez stéréotypées mais qui ne mettent pas en jeu le pronostic vital : il s'agit de la colique hépatique et du syndrome de migration lithiasique.

La lithiase peut également être responsable d'une complication mettant en jeu le pronostic vital et obliger à un acte invasif en urgence : il s'agit de la cholécystite, de l'angiocholite et de la pancréatite.

Le risque qu'une lithiase asymptomatique devienne symptomatique est de 2 à 4 % par an tout en restant limité à 20 % de la population lithiasique au bout de 20 ans.

Le risque que cette même lithiase asymptomatique entraîne directement une complication sans être précédée de symptômes n'est que de 0,1 à 0,3 % par an.

Le risque de survenue de cette même complication est donc bien plus important lorsque cette lithiase est déjà symptomatique ; ce risque est multiplié par 10 pour atteindre 3 à 4 % par an.

À l'inverse, 80 % des patients hospitalisés pour complication biliaire avaient déjà présenté des symptômes biliaires.

Épidémiologie

Sur notre planète, il existe une grande variabilité ethnique et géographique de la lithiase biliaire liée notamment à la prévalence élevée de certaines parasitoses (Asie) ou maladies hémolytiques (Afrique) ou de variantes génétiques (Amérindiens) dans certaines régions du globe.

Dans les pays occidentaux, les facteurs de risque de survenue la lithiase cholestérolique sont connus de longue date : sexe féminin (x 3), obésité (x 2) et âge avancé. On observe en effet une prévalence de 20 % pour la population française de plus de 65 ans.

Certaines situations physiologiques ou pathologiques sont aussi considérées comme favorisant la lithogénèse : la grossesse, la perte de poids rapide et la nutrition entérale ou parentérale prolongée.

D'autres facteurs favorisants, moins connus, ont récemment été identifiés : l'insulinorésistance et le diabète de type 2, la diminution du HDL cholestérol, la carence en vitamine C, le traitement au long cours par somatostatine, l'alimentation occidentale de type « fastfood », la sédentarité, la constipation chronique et certaines formes de l'apoliproprotéines E.

Le rôle protecteur des statines et de l'alcool est évoqué mais de façon discutable.

Tous ces facteurs de risques associent une ou plusieurs actions positives ou négatives sur la saturation de la bile en cholestérol (comme, par exemple, les œstrogènes et la progestérone), sur le cycle entéro-hépatique des acides biliaires ou sur la mobilité de la vésicule biliaire (**tableau 1**).

Tableau 5

Complication de la lithiase biliaire			
Complication	**Cholecystite**	**Angiocholite**	**Pancréatite**
Localisation inflammatoie	vésicule biliaire	voies biliaires intrahépatiques	glande pancréatique
Douleur spécifique	HCD	Douleur de l'aire hépatique	Douleur épigastrique transfixiante
Signes acompagnateurs	Signe de Murphy	Ictère	Péritonisme
Biologie	- Bilan hépatique normale - Lipase normale - Syndrome inflammatoire	- Ictère, cytolyse et cholestase - Lipase normale - Syndrome inflammatoire	- Cytolyse > 3N ; Diminution de 50% / 24h - Lipase > 3N - CRP d'élévation secondaire
Imagerie	Vésicule biliaire distendue à paroi épaissie	VBP et VBIH dilatées	Inflammation +/- nécrose de glande pancréatique
	VBP et VBIH normales	Vésicule biliaire absente ou à paroi épaissie	VBP, VBIH et vésicule normale

Lithiase symptomatique

La colique hépatique et la migration sont les principales manifestions cliniques de la lithiase biliaire. Elles sont cliniquement proches et ne se différencient que par la normalité ou la modification du bilan biologique hépatique.

La colique hépatique : elle est la conséquence d'une mise sous tension de la vésicule biliaire suite à l'obstruction temporaire et suraiguë du canal cystique par un calcul ou de la boue biliaire. Elle se caractérise par une douleur très facilement identifiable : crise de douleur biliaire (*cf.* **tableau 4**) très intense, située à l'hypochondre droit ou l'épigastre, d'une durée allant de 10 minutes à 3 heures, marquée par un début et une fin brutale (« douleur ON/OFF »). Cette douleur est parfois associée à une nausée, une inhibition transitoire de la respiration profonde et une irradiation scapulaire.

La crise se répète dans 50 % des cas avec un rythme irrégulier, plutôt en post prandial tardif, mais laisse habituellement un intervalle libre de symptôme entre chaque crise.

Dans le cas de la colique hépatique, le calcul restant bloqué dans la vésicule, celui-ci n'entraîne pas d'obstruction de la VBP et n'est donc pas associé à une modification du bilan biologique hépatique ce qui caractérise plutôt le tableau de migration lithiasique.

Migration lithiasique : il s'agit du passage transitoire d'un calcul, habituellement de petite taille, dans la VBP, le plus souvent à l'occasion d'une contraction de la vésicule biliaire. Ce calcul se retrouve entraîné jusqu'à la papille où il reste coincé obstruant ainsi le flux de bile (800 ml/j). Il s'en suit alors une augmentation rapide de la pression dans l'arbre biliaire entraînant d'une part une douleur de colique hépatique mais également une forte cytolyse. Au bout de quelques minutes à quelques heures, la pression biliaire devient suffisante pour expulser le calcul. La pression se normalise ainsi brutalement, la douleur disparaît soudainement et les transaminases diminuent au rythme de leur ½ vie plasmatique soit -50 % en 24 heures (**tableau 4**).

Complications de la lithiase biliaire

Les principales complications de la lithiase biliaire sont la cholécystite, l'angiocholite et la pancréatite.

La cholécystite est la plus fréquente des complications biliaires et survient chez 10 % des patients ayant présenté au moins 1 colique hépatique.

Elle correspond à une inflammation suraiguë de la vésicule biliaire et fait suite à une obstruction prolongée (plus de 5 heures) du canal cystique. Cette obstruction devient alors permanente du fait du simple œdème inflammatoire de celui-ci.

Le principal symptôme, outre la douleur biliaire devenue permanente, est le signe de MURPHY qui est une défense localisée à la région vésiculaire responsable d'une inhibition respiratoire brutale à la palpation de l'hypochondre droit (avec la main ou la sonde d'échographie).

On retrouve également les nausées, les vomissements et une fièvre inconstante.

La pancréatite aiguë biliaire se distingue des autres causes de pancréatite par le terrain de survenue et par l'existence d'une cytolyse initiale > 3N se normalisant ensuite rapidement, qui témoigne de l'obstruction temporaire du canal biliaire. Les lésions sont plus souvent caudales et l'évolution vers une forme grave est plus fréquente (la cytolyse initiale fait partie des critères de gravité de RANSON).

Cette cytolyse transitoire peut d'ailleurs manquer lors de la prise en charge tardive de la pancréatite.

L'angiocholite est l'infection des voies biliaires intrahépatiques en amont d'un obstacle. Elle peut s'associer à la pancréatite, ce qui en fait un critère supplémentaire de gravité de mortalité. Elle se traduit par un ictère fébrile persistant, associé à une cholestase, une cytolyse et par une dilatation de la voie biliaire principale en imagerie (**tableau 2**).

Diagnostic paraclinique

La radiologie offre 3 techniques d'imageries différentes qui peuvent diagnostiquer la lithiase biliaire et ses complications.

Le diagnostic de lithiase vésiculaire repose avant tout sur l'échographie transpariétale. La lithiase y apparaît comme des foyers hyperéchogènes et mobiles dans le fond de la vésicule biliaire associés à des cônes d'ombre hypo échogènes. Cet examen peut également mettre en évidence un épaississement de la paroi vésiculaire en cas de cholécystite ou une dilatation de la VBP en cas de migration dans la VBP.

Sa sensibilité est de 94 % et sa spécificité quasi parfaite.

Elle demeure cependant dépendante de l'expérience de l'opérateur (notamment dans le LPAC) et de ses conditions de réalisation (absence de jeûne ou présences de gaz digestifs.)

Lorsque la présence d'une lithiase reste fortement suspectée malgré une vésicule paraissant alithiasique en échographie standard, l'écho endoscopie devient alors le 2e examen de référence car plus sensible (98 %), notamment pour les petits calculs vésiculaires mais surtout pour les localisations atypiques (VBP ou VBIH).

Dans le cadre d'un LPAC syndrome l'aspect échographique des microcristaux de cholestérol ont un aspect très différent (**figure 5**). L'échographie transpariétale et l'écho-endoscopie nécessitent à la fois une expertise de l'opérateur et un ciblage de l'examen sur cette hypothèse diagnostique ; sans quoi, sa sensibilité devient minime.

L'IRM, et notamment la bili IRM, est également un examen dont la performance s'approche de celle de l'écho-endoscopie pour ce qui est de ses localisations cholédociennes et vésiculaires, notamment lorsque la VBP est dilatée. La bili IRM a donc sa place après l'échographie initiale si une écho-endoscopie n'est pas réalisable dans l'immédiat.

Dans le cadre de la lithiase intrahépatique, notamment dans le syndrome LPAC, la bili IRM est très peu performante en dehors des cas de macro-calculs qui ne représentent que 10 % des cas. Le génotypage du gène MDR3 n'étant présent que de 50 % des cas, celui-ci n'est pas nécessaire pour poser le diagnostic.

Cependant, sa réalisation est importante car elle permet d'éliminer les rares diagnostics différentiels du syndrome LPAC que sont les anomalies macroscopiques du calibre des voies biliaires (CSP et maladie de Caroli) qui sont également pourvoyeuses de lithiases biliaires intrahépatiques.

Le scanner abdominal a une très mauvaise sensibilité pour le diagnostic de lithiase biliaire. Son seul intérêt réside dans l'évaluation de la gravité de la pancréatite biliaire (à la 72e heure)

Traitement

Bien qu'un traitement quotidien et prolongé par AUDC soit connu pour limiter la lithogénèse cholestérolique, et même parfois de faire disparaître les calculs déjà formés, son indication en traitement préventif ou curatif n'est pas recommandée, hormis dans quelques rares situations.

Le traitement de la lithiase biliaire est principalement chirurgical et/ ou endoscopique.

Prévention primaire de la lithiase biliaire

Parmi les nombreuses situations médicales favorisant la formation de lithiase biliaire, seules 2 sont reconnues comme pouvant justifier préventif d'un traitement pharmacologie (avec un niveau de preuve très faible) : l'amaigrissement rapide après chirurgie bariatrique (500 mg par jour d'AUDC jusqu'à stabilisation du poids) et le traitement au long cours par les analogues de la somatostatine.

Dans les autres situations tels que l'obésité, le diabète de type 2, le traitement hormonal substitutif de la ménopause, la nutrition parentérale, aucun traitement pharmacologique n'est à proposer.

Lorsqu'une lithiase biliaire est découverte de façon fortuite dans la vésicule biliaire, aucun geste chirurgical ou médical n'est indiqué pour la faire disparaître pour prévenir d'une quelconque manifestation clinique ou complication. Il en va de même lorsqu'une chirurgie limitant l'accès endoscopique à la VBP est réalisée ; le traitement chirurgical d'une éventuelle cholécystite secondaire reste aisé et ne justifie pas le sur-risque d'une cholécystectomie systématique préventive associée au geste de dérivation digestive.

Prévention de la complication de la lithiase biliaire

Lorsqu'une lithiase biliaire devient symptomatique ou se complique, une cholécystectomie est alors clairement indiquée afin de limiter le risque de récidive.

Lorsqu'il existe un calcul de la VBP principale, une extraction de celui-ci est nécessaire, soit par voie endoscopique (avant ou après le geste chirurgical), soit chirurgicalement par cholédocotomie pendant la cholécystectomie.

Bien qu'après l'extraction d'un calcul de la VBP, une récidive soit observée dans 5 à 20 % des cas, aucun traitement pharmacologique n'est indiqué, car ces récidives restent le plus souvent accessibles à une extraction endoscopique. De plus aucune étude, ou essai contrôlé, n'a pu montrer une efficacité de l'AUDC en termes de prévention de la récidive.

En revanche, lorsque la lithiase n'est pas vésiculaire mais intrahépatique ou cholédocienne, le risque de complication est majeur et une prise en charge thérapeutique doit être envisagée.

Lorsque le calcul intrahépatique est unique, une extraction endoscopique ou une hépatectomie doit être discutée en fonction de la localisation de ce dernier.

Lorsque la lithiase intra-hépatique est faite de nombreux calculs, comme dans le LPAC syndrome mais également dans la maladie de Caroli, un traitement médical par AUDC est nécessaire. La dose est alors de 8 à 12 mg/kg/j au long cours.

Bibliographie

- Lammert F, Acalovschi M, Ercolani G, *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. European Association for the Study of the Liver (EASL) ; J Hepatol. 2016 vol. 65 : 146-181
- Pariente A, Erlinger S, Lithiase biliaire et obésité : épidémiologie, physiopathologie, manifestations clinqiues et prévention. Hépato Gastro ; 24 : 18-25.
- Dong C, Condat B, Picon-Coste M, *et al*. Low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: Prevalence, clinical features, and comorbidities. J Hepatol 2021 vol3 100201.
- Condat B, Zanditenas D, Barbu V, *et al*. Prevalence of low phospholipid-associated cholelithiasis in young female patients. Dig Liver Dis. 2013 Nov;45(11):915-9.
- Recommandations de pratique cliniques de la SNFGE. Prise en charge de la lithiase biliaire (2010).
- Bartoli E, Capon JP. Du cristal au calcul biliaire. Act.Med.Int. Gastroenterologie (16) 2002 ; 38-42.

ABRÉVIATIONS

VB : Vésicule biliaire

VBP : Voie biliaire principale

VBIH : Voies biliaires intrahépatiques

AUDC : Acide Urso Désoxy Cholique

LPAC: Low Phospholipid Associated Cholelithiasis

IRM : Imagerie par résonance magnétique

5

Les cinq points forts

- Les facteurs de risques principaux de la lithiase biliaire sont l'âge, le sexe féminin, la sédentarité, l'obésité, l'insulino-résistance et l'amaigrissement rapide.
- La lithiase vésiculaire asymptomatique ne doit conduire à aucun traitement.
- La lithiase vésiculaire symptomatique ou des voies biliaires justifie de discuter un traitement chirurgical et/ ou endoscopique.
- Une lithiase biliaire diagnostiquée avant l'âge de 30 ans doit faire évoquer un syndrome LPAC.
- Dans la maladie lithiasique, les indications validées de l'acide ursodésoxycholique sont le syndrome LPAC et la maladie de Caroli.

NOTES

Hépatite virale B : rappel des fondamentaux

Michèle POUTEAU

Centre médical de Technologies avancées Les Presles - 21-23 rue du Commandant Louis-Bouchet - 93800 Epinay-sur-Seine
dr.pouteau.epinay@orange.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître l'histoire naturelle et les différents stades évolutifs
- Connaître les méthodes d'évaluation de la fibrose et les indications de la biopsie hépatique
- Connaître les modalités de surveillance selon le stade évolutif
- Connaître les traitements, leurs indications, leurs effets indésirables
- Connaître les critères permettant l'arrêt d'un traitement par analogue nucléo(s)(t)idique

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt avec cette communication

MOTS-CLÉS

Hépatite chronique VHB ; Fibroscan ; Traitement

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

L'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) reste un problème majeur de santé publique puisque l'OMS estime à 296 millions de porteurs chroniques du VHB dans le monde en 2019 avec 900 000 décès par an et l'hépatite chronique B est responsable d'environ 50 % des carcinomes hépatocellulaires (CHC) dans le monde. La prévalence de l'AgHBs est de 3,61 % avec d'importantes variations géographiques du fait de la migration des populations, de la prise charge différente des patients selon les pays avec accès ou non au diagnostic (seulement 10 % des patients AgHBs positif sont diagnostiqués), la prise en charge vaccinale et l'accès aux traitements (5 % des 94 millions de patients, ayant une indication de traitement, sont effectivement traités) (1,2).

La France est un pays de faible endémie et les patients nés dans les pays de forte endémie (Afrique subsaharienne et Asie du Sud-Est) y représentent une part importante des personnes porteuses chroniques du VHB (3). La morbidité et la mortalité dues au VHB (1 300 décès/an sont attribués à l'hépatite B en France) sont toujours importantes malgré une diminution de l'incidence de l'infection en raison du dépistage obligatoire du VHB lors d'une grossesse, de la sérovaccination des nouveau-nés de mères porteuses chroniques du VHB et de la réduction du risque de transmission lié aux soins.

L'hépatite chronique VHB reste donc un problème de santé publique en raison de la gravité potentielle de cette infection avec le risque d'évolution vers une cirrhose et ses complications et/ou un carcinome hépatocellulaire : 10 à 20 % des malades atteints d'hépatite chronique B vont développer une cirrhose et parmi eux, 20 à 30 % vont décompenser et 6 à 15 % développeront un CHC (4).

Histoire naturelle de l'hépatite virale B et ses différents stades évolutifs

L'histoire naturelle de l'infection par le VHB est le résultat de l'interaction dynamique entre le VHB et la réponse immunitaire de l'hôte. Dix pour cent des patients contaminés par le VHB vont faire une forme chronique définie par la persistance de l'AgHBs 6 mois après l'infection aiguë. Cette évolution est plus fréquente chez les patients ayant un déficit immunitaire quelle que soit la cause et chez les enfants (90 % de forme chronique chez les enfants contaminés à la naissance et 60 % chez les enfants contaminés avant l'âge de 6 ans).

L'histoire naturelle de l'infection par le VHB a été divisée schématiquement en 5 phases (nouvelle nomenclature - EASL 2017) reposant d'une part sur la présence ou l'absence d'AgHBe et d'autre part sur les valeurs de l'ALAT avec la

Tableau 1 : Histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB : Nouvelle classification EASL 2017

	AgHBe positif		AgHBe négatif	
	Infection chronique	Hépatite chronique	Infection chronique	Hépatite chronique
ALAT	normales	élevées	normales	élevées
ADN VHB (UI/ml)	> 10^7	10^4-10^7	< 2 000 (< 20 000)	> 2 000
Lésions hépatiques	absentes ou minimes	modérées ou sévères	absentes ou minimes	modérées ou sévères
Q AgHBs (UI/ml)	très élevé	très élevé ou moyen	bas	moyen
Ancienne dénomination	**Immuno-tolérant**	Hépatite chronique Ag HBe positif	**Porteur inactif Porteur sain**	Hépatite chronique Ag HBe négatif

présence ou non de lésions nécrotico-inflammatoires dans le foie permettant ainsi de différencier une infection chronique B d'une hépatite chronique B (5) (**tableau 1**). Ces différentes phases ne se suivent pas forcément et sont de sévérité différente. Chez un nombre important de patients, les fluctuations possibles de l'ALAT et de l'ADN du VHB rendent nécessaire la répétition des dosages avant de pouvoir connaître la phase évolutive du patient, mais certains patients restent dans une zone indéterminée où la gestion du patient doit être personnalisée.

Chez le patient AgHBs positif, les paramètres permettant cette classification sont le taux d'ALAT, la présence ou non de l'AgHBe, le taux d'ADN VHB et la présence ou non de lésions hépatiques. Les sérologies VIH, VHC et de l'hépatite delta doivent être systématiquement effectuées pour éliminer une co-infection virale.

Phase 1 : l'infection chronique VHB AgHBe positif (ancien immuno-tolérant) est caractérisée par la présence de l'AgHBe, des taux très élevés d'ADN VHB et une ALAT normale. Dans le foie, il y a peu ou pas de lésions nécrotico- inflammatoires et/ou de fibrose. Ce sont en général des sujets jeunes car cette phase est plus fréquente chez les patients infectés en période périnatale. Ces patients sont très contagieux en raison du taux élevé d'ADN du VHB et le taux de négativation spontané de l'AgHBe est très faible.

Phase 2 : l'hépatite chronique VHB AgHBe positif est caractérisée par la présence de l'AgHBe, des taux élevés d'ADN VHB et une augmentation de l'ALAT. Dans le foie, il y a des lésions nécrotico-inflammatoires modérées à sévères. La progression de la fibrose est plus rapide pendant cette phase. L'hépatite chronique VHB AgHBe positif peut survenir plusieurs années après la phase 1 mais est plus rapidement atteinte chez les patients infectés à l'âge adulte.

Son évolution est variable d'un malade à l'autre : la plupart des patients évolue vers la phase d'infection chronique VHB AgHBe négative (phase 3) avec une séroconversion HBe (disparition de l'AgHBe et apparition d'Ac anti-HBe). Les autres patients ne parvenant pas à contrôler le VHB, évoluent vers une hépatite chronique VHB AgHBe négatif pour de nombreuses années. Le taux spontané de séroconversion HBe est inférieur à 2 % par an chez les enfants de moins de 3 ans et augmente pendant la puberté et chez les adultes à 8 % et 12 % par an, respectivement (6).

Phase 3 : l'infection chronique VHB AgHBe négatif (anciennement appelée portage inactif) est définie par la présence bien sûr de l'AgHBs, l'absence d'AgHBe, des AC anti-HBe positifs, d'un ADN VHB < 2 000 UI/ml et des transaminases normales. Il n'y a pas ou peu de lésions nécrotico-inflammatoires ou de fibrose chez ces patients. Le risque d'évolution vers une cirrhose ou un CHC est faible si les patients restent dans cette phase mais une évolution vers une hépatite chronique VHB AgHBe négatif (phase 4) est possible avec un risque de progression de la fibrose. Une perte spontanée de l'AgHBs peut survenir avec une incidence de 1 à 3 % par an.

Les patients avec un AgHBe négatif sont les plus fréquents. Certains patients avec un ADN du VHB compris entre 2 000 et 20 000 UI/ml, des transaminases normales et peu ou pas de lésions nécrotico-inflammatoires ou de fibrose, sont considérés comme ayant une infection chronique VHB AgHBe négatif, mais le diagnostic différentiel avec une hépatite chronique est parfois difficile : après un an de suivi, un tiers des patients classés initialement comme ayant une infection chronique VHB AgHBe négatif, avaient une hépatite chronique avec des fluctuations de l'ADN du VHB et des transaminases nécessitant un traitement anti viral (7). Pour cela, ces patients doivent donc avoir une surveillance trimestrielle la première année avec un dosage des transaminases et de l'ADN du VHB puis tous les 6 mois pendant 3 ans. La quantification de l'AgHBs en UI/ml peut aider à faire la différence : en effet, chez les patients ayant une infection chronique VHB AgHBe négatif, la quantification de l'AgHBs est faible (en général < 1 000 UI/ml) (8). La combinaison d'un AgHBs < 1 000 UI/ml et d'un ADN VHB < 2 000 UI/ml permettrait d'identifier un patient ayant une infection chronique VHB AgHBe négatif car seulement 3 % de ces patients ont une réactivation après trois années de suivi (9).

Phase 4 : l'hépatite chronique VHB AgHBe négatif est caractérisée par l'absence d'AgHBe, des Ac anti-HBe positifs, un taux d'ADN VHB modérément ou très élevé et fluctuant. Le taux de l'ALAT peut également être fluctuant. Ces patients ont des lésions nécrotico-inflammatoires et de la fibrose dans le foie. Cette phase est associée à un faible taux de rémission spontanée.

Phase 5 ou « infection occulte VHB » : cette phase est caractérisée par un AgHBs négatif dans le serum, des Ac anti-HBc positifs avec ou non la présence d'Ac anti-HBs. Les transaminases sont normales et le plus souvent, l'ADN du VHB est indétectable. Cette phase a pu être précédée de phases d'hépatite entraînant ainsi des lésions histologiques à type de fibrose pouvant aboutir à une cirrhose. Il est donc important de savoir si l'AgHBs s'est négativé avant ou après la constitution d'une cirrhose : Si la perte de l'AgHBs survient avant,

le risque d'évolution vers une cirrhose est faible ainsi que le risque de CHC (sauf en cas de comorbidités). Cependant, si la cirrhose s'est développée avant la perte de AgHBs, les patients restent à risque de CHC et la surveillance doit se poursuivre.

D'autre part, l'ADN du VHB persistant dans les hépatocytes des malades infectés, sous forme ADN superenroulé ou ADNccc, une immunosuppression chez ces malades peut entraîner une réactivation du VHB (3,10).

Facteurs de risque d'évolution vers la cirrhose et du CHC

Le risque d'évolution vers une cirrhose et un CHC est variable d'un patient à l'autre et est modulé par la réponse immunitaire de l'hôte. Chez les patients ayant une hépatite chronique B non traitée, l'incidence de la cirrhose à 5 ans varie de 8 à 20 %. Parmi les patients avec une cirrhose, le risque de décompensation sur 5 ans est de 20 % (10) et le risque annuel de CHC est de 2 à 5 % (11).

La cirrhose est le principal facteur de risque de CHC, mais d'autres facteurs de risque ont été identifiés comme une hépatite chronique nécrotico-inflammatoire, un âge élevé, le sexe masculin, les patients d'origine africaine, une co-infection chronique virale ou HIV, le diabète et le syndrome métabolique, une consommation excessive d'alcool, un tabagisme actif et une histoire familiale de CHC. Un taux élevé d'ADN VHB et/ou d'AgHBs sont également des facteurs de risques de CHC. Tous ces facteurs aggravent la progression de la fibrose vers une cirrhose chez les patients présentant une infection chronique par le VHB.

Méthodes d'évaluation de la fibrose et indications de la biopsie hépatique

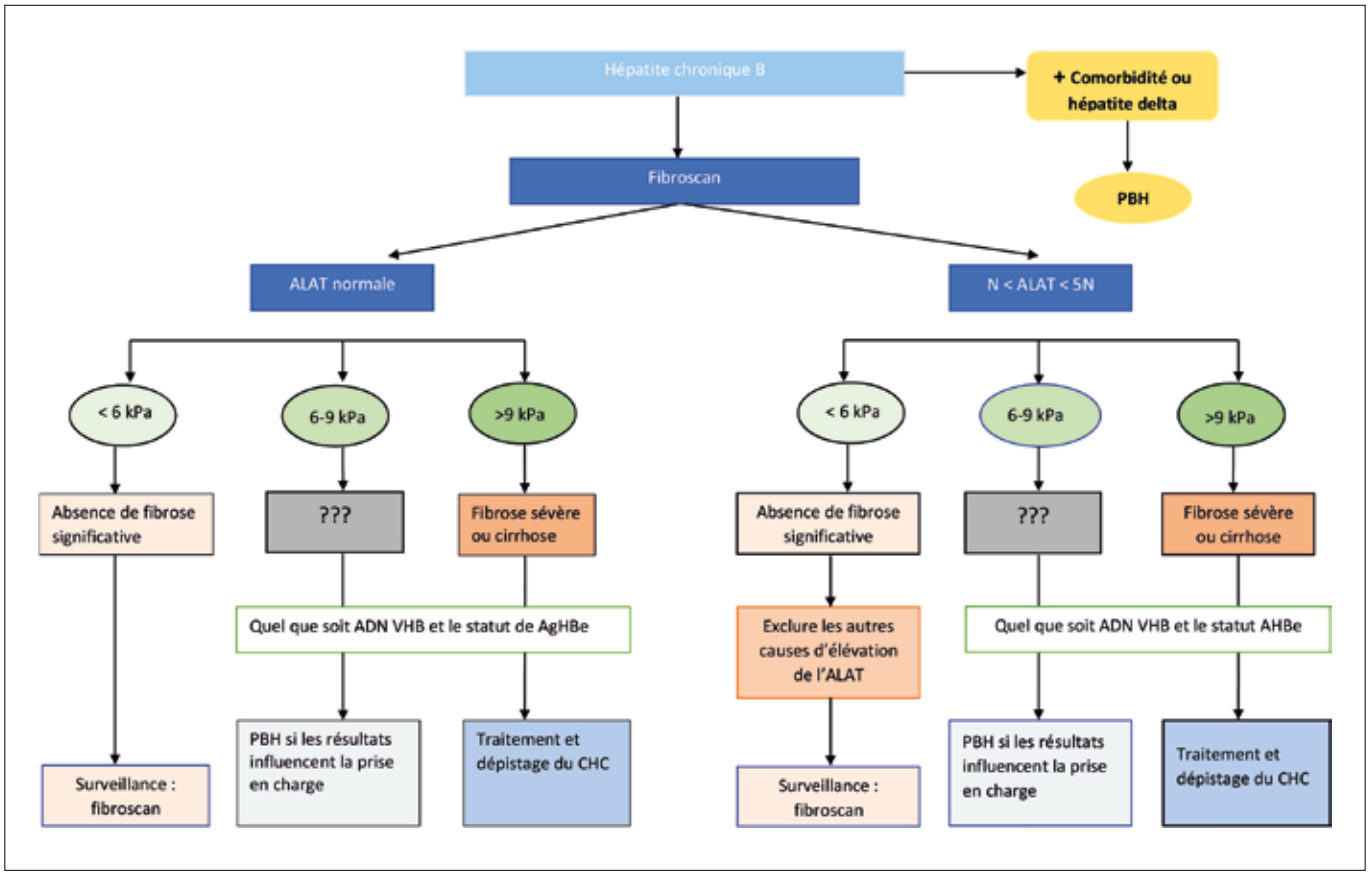
L'intérêt d'évaluer la fibrose chez les patients porteurs du VHB est de diagnostiquer une fibrose modérée ou sévère pour poser une indication thérapeutique, pour mettre en route le dépistage des complications tels qu'un CHC et/ ou une hypertension portale et enfin pour évaluer l'impact des comorbidités éventuellement associées (NASH, alcool, auto-immunité, coinfections Delta, VHC ou VIH).

Tests Non Invasifs d'évaluation de la fibrose (TNIF)

Les récentes recommandations de l'EASL-ALEH (12) suggèrent d'utiliser les Tests Non Invasifs d'évaluation de la Fibrose (TNIF) pour connaître la sévérité des lésions hépatiques chez les patients porteurs de l'AgHBs et ainsi différencier l'infection de l'hépatite chronique due au VHB.

Fibroscan® : Chez un patient AgHBs positif, le Fibroscan® ou élastométrie permet d'exclure la présence d'une fibrose significative quand le seuil est inférieur à 6 kPa. À l'inverse, un seuil supérieur à 9 kPa si les transaminases sont normales et supérieur à 12 kPa si les transaminases sont élevées, permet de suspecter une fibrose sévère (lésions pré-cirrhotiques ou cirrhose). Attention, la mesure de l'élasticité hépatique ne peut être interprétée si les transaminases sont supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale et le patient doit être à jeun depuis au moins deux heures. De plus, la présence d'une cholestase extra hépatique et/ ou une insuffisance cardiaque droite ne permet pas d'interpréter correctement la

Tableau 2 : Fibroscan ou PBH ?



valeur du Fibroscan® (12). En raison de la possibilité de faux positif, la conférence de Baveno VII en 2021, précise qu'un Fibroscan® ≥ 10 kPa doit être recontrôlé ou bien être associé à un marqueur biologique non invasif de fibrose (13). Ces recommandations ont fixé un seuil supérieur à 25 kPa pour définir une hypertension portale cliniquement significative chez les patients atteints d'hépatopathie chronique de stade avancé sans complications, d'origine virale et/ ou alcoolique et chez les patients non obèses atteints de NASH.

Les marqueurs sanguins : Il n'y a pas vraiment de seuil établi pour diagnostiquer une fibrose significative avec les autres TNIF (FibroTest®, Fibromètre® APRI® et FIB4) de façon consensuelle même si le FibroTest® < 0.28 est associé à un très faible risque d'évènement hépatique à long terme ce qui peut être intéressant dans le diagnostic d'infection chronique VHB AgHBe négatif (14). Le FIB4, quand il est inférieur à 1,30, permet d'exclure une fibrose importante dans 90 % des cas mais comme tous les scores comprenant l'âge, ce score peut être surestimé (15). La conférence de Baveno VII a défini la présence de lésions fibrose sévère (F3) et cirrhose (F4) réunies sous le terme de maladie chronique du foie compensée (cACLD), par un Fibroscan® ≥ 10 kPa à deux reprises ou associé à des valeurs de FIB 4 ≥ 2,67 ou un FibroTest® ≥ 0,58 pour les maladies virales (13).

Place de la ponction biopsie hépatique (PBH)

Le plus souvent, il n'y a pas besoin de biopsie hépatique chez les malades infectés par le VHB. Ainsi, la PBH n'est pas nécessaire chez les malades avec une cirrhose cliniquement évidente ou chez ceux dont l'indication du traitement ne dépend pas de la sévérité de l'activité ou de la fibrose hépatique. La PBH est recommandée si le résultat de la biopsie hépatique influence la prise en charge du patient (indication de traitement ou dépistage du CHC) (5,16) (**tableau 2**) :

- en cas de discordance entre le contexte clinico-biologique et les tests non-invasifs de fibrose hépatique (quel que soit le statut de l'ADN du VHB et de l'AgHBe) chez les patients avec des transaminases normales et un Fibroscan® entre 6 et 9 kPa et chez les patients avec des transaminases élevés et un Fibroscan® entre 6 et 12 kPa pour débuter éventuellement un traitement antiviral.
- en cas de comorbidité (NASH, alcool, auto-immunité, VHC, VIH) et d'hépatite delta.

Modalités de surveillance selon le stade évolutif

Prise en charge initiale

Tous les patients ayant un AgHBs positif doivent avoir une recherche des autres marqueurs virologiques du VHB (AgHBe, Ac anti-HBe, ADN VHB en UI/ml) et une évaluation de la fibrose hépatique. L'interrogatoire recherchera le mode de transmission, des antécédents familiaux de cancer du foie et/ ou de cirrhose et la présence éventuelle de comorbidités (alcoolisme chronique, maladies auto-immunes ou métaboliques du foie avec stéatose ou stéatohépatite et les autres causes de maladie hépatique chronique). L'examen clinique recherchera des signes d'hépatopathie chronique. Le bilan biologique comportera une numération formule sanguine-plaquettes, un taux de prothrombine et INR, des transaminases, une gamma GT, des phosphatases alcalines, une électrophorèse des protéines, un dosage d'alpha-fœto-protéine, une recherche d'Ac anti-delta totaux ainsi qu'une sérologie VHC et VIH. Une échographie abdominale et un TNIF complèteront le bilan initial. La quantification sérique de l'AgHBs peut être utile, en particulier dans l'infection chronique VHB AgHBe négatif. Une sérologie du virus de l'hépatite A (Ac anti-VHA) doit être effectuée et les patients négatifs doivent être invités à se faire vacciner contre le VHA. La fonction rénale doit être évaluée chez tous les patients traités par NUC avec un débit de filtration glomérulaire (DFG), un dosage des phosphates sériques, une glycosurie et une protéinurie. Un dosage de la TSH doit également être faite chez les patients devant recevoir de l'IFN PEG (5,6).

Ce bilan initial va permettre d'évaluer la sévérité de la maladie hépatique, de poser l'indication d'un traitement et d'évaluer le risque de CHC (**tableau 3**). Il faut conseiller à tous

Tableau 3 : Algorithme pour le management de l'infection par le VHB

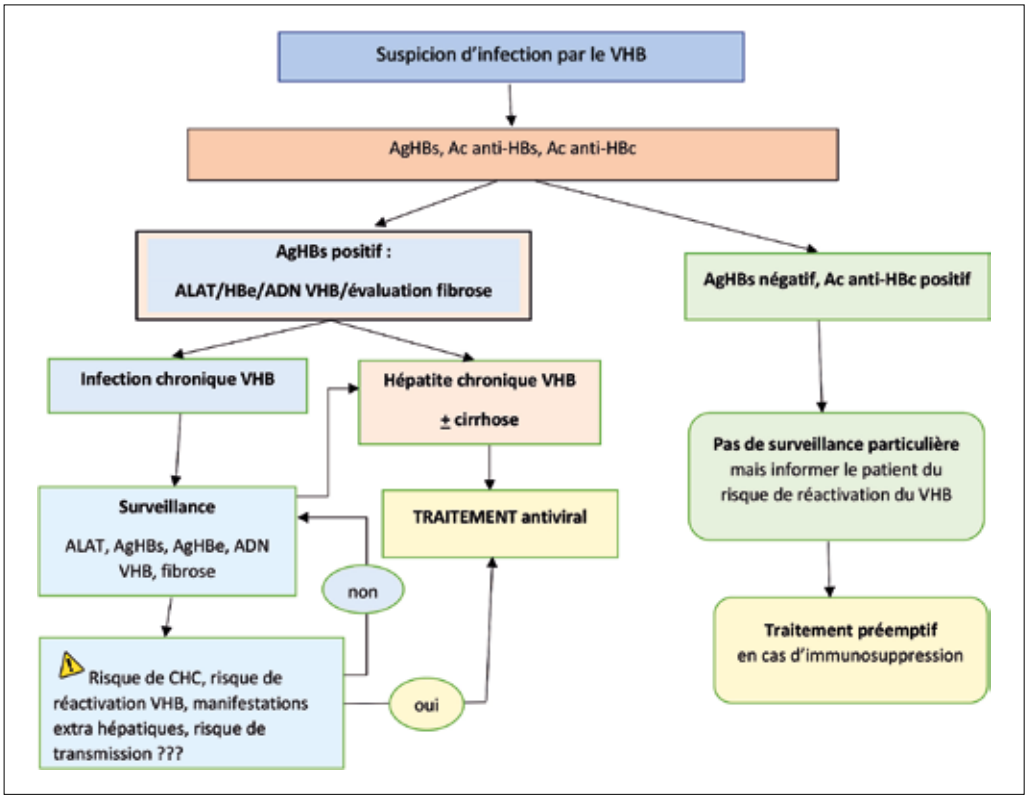


Tableau 4 : Score PAGE-B

Age		Sexe		Plaquettes	
16 à 29 ans	0 point	Homme	6 points	>200 G/l	0 point
30 à 39 ans	2 points	Femme	0 point	100 à 199 G/l	6 points
40 à 49 ans	4 points			<100 G/l	9 points
50 à 59 ans	6 points				
60 à 69 ans	8 points				
≥ 70 ans	10 points				

les parents au premier degré et aux partenaires sexuels de sujets atteints d'une infection chronique par le VHB, d'effectuer un test de dépistage des marqueurs sérologiques du VHB (AgHBs, Ac anti-HBs et anti-HBc) et de se faire vacciner s'ils sont négatifs.

Surveillance des patients non traités

EASL 2017 recommande de surveiller les patients non traités de façon périodique par un dosage d'ALAT, de l'ADN VHB et par un TNIF pour évaluer la gravité et la progression de la fibrose hépatique (5) :

- Les patients âgés de moins de 30 ans, ayant une infection chronique AgHBe positif, qui ne remplissent aucune des indications de traitement, doivent avoir une surveillance de l'ALAT tous les 3 mois, de l'ADN du VHB tous les 6 à 12 mois et une évaluation de la fibrose une fois par an.
- Chez les patients ayant une infection chronique AgHBe négatif, avec ADN VHB < 2 000 UI/ml, des transaminases normales et un Fibroscan® < 6 kPa et en l'absence d'indication à un traitement préemptif, il conviendra de faire une surveillance des transaminases et de l'ADN VHB une fois par an et une évaluation de la fibrose tous les 3 ans si le taux de l'AgHBs est inférieur à 1 000 UI/ml. Si le taux de l'AgHBs est supérieur à 1000 UI/ml, un dosage des transaminases et de l'ADN VHB devra être fait tous les 6 mois et une évaluation de la fibrose tous les 2 ans (10,17,18).

Mais il est souvent difficile de différencier sur un seul bilan, une infection d'une hépatite chronique AgHBe négatif surtout quand l'ADN VHB est supérieur à 2 000 UI/ml. Une surveillance renforcée doit alors être mise en place pendant les trois premières années avec un dosage de l'ALAT et de l'ADN VHB tous les 3 mois la première année puis tous les 6 ¿mois et un fibroscan tous les ans pendant 3 ans. Si les patients ne remplissent aucune des indications de traitement pendant ces 3 premières années de suivi, la surveillance devra être poursuivie à vie comme tous les patients de ce stade (17,10).

Surveillance des patients traités par NUC

Tous les patients traités par NUC doivent avoir un dosage de l'ALAT et de l'ADN VHB tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois. La présence de l'AgHBs doit être vérifiée tous les ans si l'ADN du VHB reste indétectable et chez les patients qui éliminent AgHBs, une recherche d'Ac anti-HBs doit être faite tous les 6 mois (16). EASL recommande une surveillance échographique du foie tous les 6 mois associée à un dosage d'alpha-fœto-protéine chez les patients à risque de CHC traités par NUC. Les patients à risque d'insuffisance rénale traités par n'importe quel NUC et tous les patients

Score total	Risque	Incidence de CHC
≤ 9	Quasi nul	
10 << 17	Intermédiaire	3 % à 5 ans
≥ 18	Élevé	17 % à 5 ans

traités par TDF quel que soit le risque rénal, doivent avoir une surveillance de la fonction rénale comprenant un dosage sérique de la créatinine et des phosphates, tous les 3 mois la première année et tous les 6 mois ensuite. Les patients sous TDF à risque de développement et/ ou présentant une maladie rénale ou osseuse sous-jacente doivent être switcher avec de l'ETV (5).

Dépistage du CHC

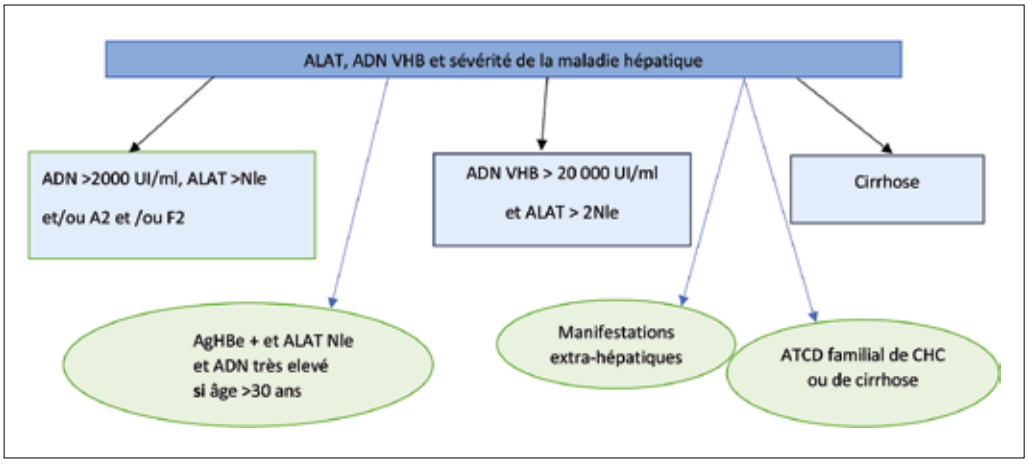
Un dépistage semestriel du CHC par une échographique hépatique avec doppler associée à un dosage sérique d'alpha-fœto-protéine, est recommandé chez tous les patients atteints d'hépatite chronique VHB ayant une hépatopathie avancée (F3 ou cirrhose) et chez les patients ayant un antécédent familial de CHC. Une diminution des valeurs des TNIF sous traitement, ne doit pas faire interrompre ce dépistage (5). De nombreux scores ont été récemment développés pour identifier le patient à risque de CHC ayant une fibrose minime à modérée. Seul le score de PAGE-B a été validé dans les populations asiatiques et caucasiennes, chez les patients ayant une hépatite chronique B traités et non traités. Ce score est basé sur l'âge, le sexe et le taux de plaquettes (**tableau 4**). Un score total inférieur ou égal à 9 est associé à un risque de CHC quasi nul à 5 ans, un score compris entre 10 et 17 est associé à un risque intermédiaire (3 % à 5 ans) et un score supérieur ou égal à 18 est associé à un risque élevé de CHC (17 % à 5 ans) (19). Ainsi, il est recommandé de faire un dépistage semestriel du CHC chez un patient infecté par le VHB ayant une fibrose minime à modérée, traité ou non traité, si le score de PAGE-B est supérieur ou égal à 10 (5).

Traitement de l'hépatite chronique B

L'objectif principal du traitement chez les patients atteints d'une hépatite chronique B, est d'améliorer la qualité de vie et la survie des patients en prévenant la progression de la maladie vers la cirrhose ou le CHC. Le traitement a aussi pour but de prévenir la transmission mère-enfant, une réactivation du VHB et de traiter les manifestations extra hépatiques associées au VHB. Chez les patients atteints de CHC induit

par le VHB, les objectifs du traitement par NUC sont d'une part de supprimer la réplication du VHB afin de stabiliser la maladie hépatique et de prévenir sa progression et d'autre part, de réduire le risque de récidive du CHC après des traitements potentiellement curatifs.

Tableau 6 : Indications thérapeutiques



Pour cela, un arrêt durable de la réplication du VHB, attesté par la négativation de l'ADN du VHB (ou virosuppression) dans le sérum est nécessaire. C'est le critère d'évaluation principal de toutes les stratégies actuelles de traitement. Une réponse biochimique définie par la normalisation des transaminases survient chez la plupart des patients avec une virosuppression prolongée et traduit une amélioration histologique. La persistance d'un taux élevé d'ALAT chez des patients présentant une suppression complète de la réplication virale, est associée à un risque plus faible de régression de la fibrose mais peut être une raison de progression histologique de la maladie (20). Il faut dans ce cas, éliminer une comorbidité associée (NASH, alcool, auto-immunité, VHC, VIH) ou une hépatite delta.

La perte de l'AgHBe avec ou non séroconversion HBe, est un élément important témoignant d'un contrôle immunitaire partiel de l'infection chronique VHB, évoluant souvent vers une phase de faible réplication. Cependant, après l'arrêt du traitement, une séroréversion de l'AgHBe, ainsi que le développement d'hépatite chronique VHB AgHBe négatif, peuvent se produire (même après un traitement de consolidation par NUC) ce qui rend ce critère d'évaluation moins fiable (21,22). La perte de l'AgHBs avec ou sans seroconversion HBs est le critère d'évaluation optimal car cela témoigne d'une profonde inhibition de la réplication virale et de l'expression des protéines virales. Par conséquent, la poursuite du traitement par NUC indépendamment de la réponse AgHBe et jusqu'à la perte de l'AgHBs, est devenue une stratégie alternative (5). Cependant, dans l'état actuel des connaissances, il est impossible d'éradiquer complètement l'infection par le VHB puisque celui-ci persiste dans le foie sous forme d'ADN superenroulé (ADNccc) dans le noyau des hépatocytes infectés. C'est à partir de ce pool d'ADNccc que le VHB peut réactiver chez les patients ayant fait une seroconversion HBs lors d'un traitement immunosuppresseur (3). Le CHC peut également se développer même après la perte spontanée de l'AgHBs (taux annuel d'environ 0,55 %) (23). Le risque, cependant, est plus faible si la perte d'AgHBs est obtenue à un plus jeune âge et/ ou en l'absence de fibrose significative (24).

Différents traitements

Actuellement, le traitement de l'hépatite chronique VHB repose sur les analogues nucléos(t)idiques (NUC) et l'Interféron pégylé α-2a (IFN PEG). Le choix du traitement est fonction de critères liés à l'hôte ou au VHB. Les NUC restent cependant les antiviraux principalement utilisés en raison de leur efficacité antivirale élevée par inhibition de la polymérase du VHB, permettant une virosuppression complète dans l'immense majorité des cas (ADN du VHB indétectable chez les patients compliants) et leur bonne tolérance.

Les NUC utilisés sont l'entécavir (ETV) et le ténofovir (TDF) car ils ont un faible taux de résistance, c'est-à-dire une barrière génétique élevée. Ces médicaments peuvent être utilisés en toute sécurité chez n'importe quel patient infecté par le VHB et sont le seul traitement possible chez des patients ayant une cirrhose décompensée, une transplantation hépatique, des manifestations extra hépatiques, une hépatite aiguë B ou encore une réactivation virale B. Ils sont aussi la seule option thérapeutique pour prévenir une réactivation virale B chez les patients sous traitement immunosuppresseur (5). La posologie est de 1 comprimé par jour dosé à 245 mg pour le ténofovir et 0,5 mg pour l'entécavir. L'absence de réponse virologique complète (ADN VHB détectable après 48 semaines de traitement) doit faire suspecter une mauvaise observance. Les patients sous TDF à risque de développement et/ ou présentant une maladie rénale ou osseuse sous-jacente doivent être switchés avec de l'ETV (5) (**tableau 5**).

La justification de l'utilisation de l'interféron pégylé est d'induire grâce à sa double action antivirale directe et immunomodulatrice, un contrôle immunologique avec un traitement d'une durée définie (180 µg par semaine pendant 48 semaines). Son inconvénient est une grande variabilité de la réponse virologique et des effets secondaires fréquents (plus de 40 % des patients rapportent de la fièvre, des myalgies et des céphalées) pouvant être sévères (cytopénie, troubles de l'humeur et troubles auto immuns).

L'association thérapeutique IFN PEG et NUC ne doit pas être utilisée car elle n'a pas fait ses preuves thérapeutiques. Un traitement combiné avec deux NUC n'est pas non plus recommandé car son efficacité n'a pas été démontrée (5). En cas de plafonnement de l'ADN VHB sous NUC, entre 69 et 2 000 UI/ml, le passage à une autre molécule peut conduire à une meilleure réponse. Il n'a pas été démontré que la persistance d'une virémie résiduelle minimale (ADN VHB < 69 UI/ml) entraîne la progression de la maladie hépatique ni le risque de CHC chez les malades non cirrhotiques et l'EASL ne recommande pas de changer la stratégie thérapeutique initiale. En cas de cirrhose et de la persistance d'une virémie sous traitement, un avis dans un centre expert peut être nécessaire pour décider ou non de l'ajout d'un deuxième NUC.

Tableau 5 : Indications pour un traitement par ETV plutôt que le TDF

1.	Âge > 60 ans
2.	Maladie osseuse : en cas d'utilisation chronique de stéroïdes ou utilisation d'autres médicaments qui diminuent la densité osseuse, antécédents de fractures ou ostéoporose
3.	Altération de la fonction rénale : - DFG < 60 ml/min (la dose d'ETV doit être ajustée si le DFG < 50 ml/min) - albuminurie > 30 mg/24 h - faible teneur en phosphate (< 2,5 mg/dl) - malade dialysé
4.	Contre-indication pendant la grossesse (indication de traitement par le TDF)

Indications du traitement

L'indication du traitement quel que soit le statut de l'AgHBe négatif ou positif, repose sur le taux de l'ADN VHB, le taux d'ALAT et la sévérité de la maladie hépatique (**tableau 6**) (5) :

Ainsi doivent être traités les patients ayant une hépatite chronique VHB qui ont :

- ADN VHB > 2000 UI/ml et ALAT > N et/ ou au moins une activité nécrotico- inflammatoire (≥ A2) ou une fibrose modérée (≥ F2).
- ADN VHB > 20 000 UI/ml et ALAT > 2N, quelle que soit la sévérité des lésions histologiques.
- une cirrhose compensée ayant un ADN VHB détectable indépendamment du taux d'ALAT. En cas de cirrhose décompensée, le traitement par analogues est urgent quel que soit le taux d'ADN VHB.

Pourront être traités également les patients ayant une infection chronique VHB :

- âgés de plus de 30 ans atteints d'une infection chronique VHB AgHBe positif, quelle que soit la sévérité des lésions histologiques. En effet, il a été montré que le risque de CHC était corrélé à l'importance de la virémie et le but du traitement chez ces patients est donc de diminuer le risque d'évolution vers un CHC.
- ayant une infection chronique VHB AgHBe positif ou négatif avec une histoire familiale de CHC ou/ et de cirrhose, ou présentant des manifestations extra hépatiques du VHB (glomérulonéphrite extra membraneuse, périartérite noueuse, vascularite, purpura, arthralgies, neuropathie périphérique...).

Cas particuliers

Les patients ayant une cirrhose décompensée doivent être traités immédiatement par NUC (IFN PEG est contre indiqué) quel que soit le niveau de la réplication virale VHB. La dose d'entécavir est de 1 mg/jour chez ces patients (0,5 mg en cas de cirrhose compensée). En cas de traitement par TDF, il n'y a pas de modification de dose. Le patient doit avoir une surveillance régulière de la tolérance du traitement en raison d'un risque d'acidose lactique ou d'insuffisance rénale. Enfin, il faut discuter l'indication d'une transplantation hépatique avec un centre expert pour ces malades.

En cas d'hépatite aiguë B : Plus de 95 % des adultes qui font une hépatite aiguë due au VHB, ne requièrent pas de traitement spécifique puisqu'ils guérissent spontanément. L'EASL recommande de traiter par NUC les patients ayant une hépatite B aiguë sévère, caractérisée par des troubles de la coagulation (INR > 1,5), une évolution longue (ictère > 4 semaines) et/ ou s'il existe des signes d'insuffisance hépato-cellulaire aiguë. Ces patients doivent être évalués pour une éventuelle transplantation hépatique.

Les malades transplantés : La transplantation hépatique est la dernière option thérapeutique envisageable chez les patients ayant une cirrhose VHB décompensée ou un CHC. Les patients transplantés doivent recevoir ou poursuivre un traitement par NUC de même qu'une prophylaxie passive par immunoglobulines spécifiques anti-HBs en prévention de la récidive virale sur le greffon (celle-ci est d'autant plus fréquente que la charge virale lors de la greffe est élevée).

Patients dialysés et transplantés rénaux : Tous les patients dialysés ou transplantés rénaux doivent avoir un dépistage des marqueurs du VHB. Les patients AgHBs négatif doivent être vaccinés.

Les patients dialysés avec une infection chronique par le VHB, ne requièrent pas de traitement mais une simple surveillance car il n'y a pas chez ces patients, de modifications de la morbidité ou de la mortalité (10). En revanche, les patients dialysés ayant une hépatite chronique VHB doivent être traités par NUC indépendamment du programme de transplantation rénale. L'entécavir est recommandé chez ces malades et la dose doit être ajustée en cas de DFG < 50 ml/mn.

Tous les patients transplantés rénaux avec un AgHBs positif doivent recevoir un traitement par NUC quel que soit le stade de l'infection. Cela permet de réduire les complications hépatiques et d'augmenter la survie (10). L'entécavir doit être prescrit de première intention chez ces malades. Le ténofovir à cause de sa toxicité rénale doit être évité et envisagé uniquement pour les patients ayant une résistance à l'entécavir. L'IFN PEG est contre indiqué à cause du risque de rejet (5).

Le patient dialysé ou le greffé rénal AgHBs négatif mais Ac anti-HBc positif, ne requièrent pas de traitement mais une surveillance de l'AgHBs pour identifier une réapparition de l'AgHBs et de débuter un traitement selon les modalités ci-dessus (5).

La grossesse : En France, le dépistage de l'AgHBs est obligatoire au 6e mois de grossesse. La réalisation de ce test au 1er trimestre en même temps que les autres sérologies (VIH, toxoplasmose ou rubéole) permet d'organiser une prise en charge de la mère suffisamment tôt par rapport à l'accouchement en cas de positivité de l'AgHBs (5). Il est fortement recommandé d'y ajouter une sérologie VHC (3). La présence

d'un AgHBs chez une femme enceinte implique de lui faire un bilan hépatique comprenant un ADN VHB, contrôlé à 6 mois de grossesse ainsi qu'une sérologie Delta (Ac anti-Delta totaux). Un dépistage familial (conjoints, enfants et personnes vivant sous le même toit) doit être effectué. La transmission mère-enfant est le mode de contamination le plus fréquent et survient essentiellement au cours de l'accouchement. Les facteurs associés à la contamination de l'enfant sont la présence de l'AgHBe et un ADN VHB très élevé (> 7 $\log_{10}$ UI/ml). En l'absence de sérovaccination, le risque de transmission mère-enfant atteint 90 % avec un risque de passage à la chronicité de l'ordre de 80 à 90 % mais la sérovaccination réduit le taux de transmission périnatale à moins de 10 % (10). Les échecs de la sérovaccination se produisent presque exclusivement chez les femmes ayant un AgHBe positif avec des niveaux élevés d'ADN du VHB (> 200 000 UI /ml) et/ou un taux d'AgHBs supérieur à 4-4,5 $\log_{10}$ UI/ml (25,26). Le traitement par ténofovir au cours de la grossesse chez la mère infectée, est hautement efficace et va permettre de ramener ce risque à 0 % (5). Pour ces raisons, un traitement antiviral par ténofovir doit être prescrit pendant le troisième trimestre de la grossesse si l'ADN du VHB est supérieur à 200 000 UI/ml ou l'AgHBs supérieur à 4$\log_{10}$ UI/ml et poursuivi pendant les 12 semaines suivant l'accouchement (5). Le traitement par ténofovir (classé B dans les données du CRAT) doit être préféré à l'entécavir (classé C). L'IFN-PEG est contre-indiqué pendant la grossesse. Après l'accouchement, il faudra réévaluer le statut hépatique de la mère pour décider ou non de la poursuite du traitement. Le ténofovir pouvant être utilisé au cours de la grossesse est à privilégier en cas d'indication de traitement chez une femme en âge de procréer. Chez une jeune femme désirant une grossesse et sans fibrose sévère, il est recommandé de traiter la patiente après la naissance de l'enfant. Si une grossesse survient chez une patiente traitée par entécavir, un switch devra être effectué par le ténofovir (5).

L'hépatite chronique B n'est pas un facteur connu de malformation fœtale ni un facteur de stérilité que ce soit chez la femme ou chez l'homme et inversement, la grossesse a peu d'influence sur l'évolution de la maladie hépatique sauf en cas de cirrhose où le problème majeur sera l'augmentation de l'hypertension portale. Le mode d'accouchement n'est pas un facteur de risque de contamination et la césarienne ne doit pas être systématique. L'allaitement maternel est autorisé chez l'enfant sérovacciné et le traitement par le ténofovir n'est pas contre indiqué du fait du faible passage du médicament actif dans le lait maternel (5).

En ce qui concerne l'enfant, une sérovaccination (première dose du vaccin et des immunoglobulines anti-HBs, en deux endroits différents) est nécessaire dans les 12res heures qui suivent sa naissance. Puis l'enfant aura une injection de vaccin à un mois et 6 mois. Une sérologie VHB est préconisée chez l'enfant à 9 mois pour confirmer l'absence de contamination et une protection vaccinale efficace (3).

Co-infection VHB/VIH : L'infection par le VIH non traité modifie l'histoire naturelle de l'infection par le VHB et aggrave globalement le pronostic de l'hépatite chronique B. Elle augmente à la fois le risque de passage à la chronicité du VHB, la réplication virale VHB et la fréquence de la réactivation virale. Elle augmente le risque de progression de la fibrose, d'une cirrhose et du risque de CHC (27). En revanche, la morbi-mortalité diminue chez les patients traités par antirétroviraux par rapport aux patients non traités, comme en témoigne la baisse de la prévalence des cirrhoses décompensées sous multithérapies antirétrovirales incluant du ténofovir. Les recommandations européennes AIDS recommandent de traiter tous les patients coinfectés VHB/HIV, par un traitement antirétroviral indépendamment du taux de CD4, incluant le ténofovir qui a une activité sur le VIH et le VHB (5,27). D'autres facteurs comme les coinfections par le VHC ou VHD, la consommation d'alcool, la présence d'une NASH sont aussi des facteurs indépendants d'aggravation de la fibrose.

L'interféron pégylé n'a pas d'indication chez les patients coinfectés VIH-VHB en dehors de la co-infection VIH-VHB-VHD.

Les professionnels de santé : Les professionnels de santé pratiquant des actes à risques d'accident d'exposition au sang ayant une infection chronique VHB avec un ADN VHB> 200 UI/ml peuvent être traités par NUC en dehors de toute indication hépatologique afin de réduire le risque de transmission (5).

Traitement préemptif

Dans certaines situations, une réactivation du VHB peut survenir. Elle est définie par un ADN VHB qui devient détectable ou une augmentation de 1$\log_{10}$ UI/ml chez un patient AgHBs positif ou la réapparition de l'AgHBs ou de l'ADN VHB chez un patient AgHBs négatif mais avec un Ac anti-HBc positif (la réactivation du VHB chez ces patients s'explique par la présence de l'ADNccc intra -hépatocytaire). La réactivation VHB peut être sévère entraînant l'aggravation de la fibrose hépatique et/ou la mise en jeu du pronostic vital du malade.

- ***Lors d'un traitement par immunosuppresseurs (IS)***

Les chimiothérapies immunosuppressives utilisées dans les leucémies ou les lymphomes, les chimiothérapies pour les tumeurs solides (20 à 40 % de réactivation dans les cancers du sein), la chimio-embolisation intra-artérielle hépatique pour les carcinomes hépatocellulaires (30 à 40 % de réactivation) ou encore en cas de greffe de moelle ou rénale peuvent entrainer une réactivation du VHB. Une réactivation du VHB a été aussi observée avec les biothérapies utilisées en dermatologie, en rhumatologie et dans les MICI. La sévérité de cette réactivation est variable, pouvant aller d'une augmentation minime des transaminases à une hépatite fulminante.

Il est donc impératif de faire un dépistage systématique des marqueurs du VHB (AgHBs, Ac anti-HBs, AC anti-HBc et ADN VHB) chez tous les malades devant recevoir un traitement IS. Les patients AgHBs positif quel que soit le taux d'ADN VHB sont à risque de réactivation du VHB sous IS. Chez les patients ayant des Ac anti-HBc isolés, une réactivation est également possible à partir du pool de ADNccc. Il en est de même chez les patients sous **Rituximab** ayant un AgHBs négatif avec des Ac anti-HBs et Ac anti-HBc positifs car l'immunosuppression entraînée par ce médicament est très importante et le risque de réactivation est supérieur à 10 % (10). Chez ces patients, le facteur prédictif d'une réactivation est un taux d'AC anti-HBs inférieur à 100 UI/ml (28).

Un traitement préemptif par NUC (entécavir ou ténofovir) est indiqué chez tous les malades devant recevoir un traitement par IS et ayant un AgHBs positif quel que soit le taux d'ADN VHB ou les malades ayant des Ac anti-HBc isolés. En cas de traitement par Rituximab, les patients ayant un AgHBs négatif

mais des Ac anti-HBs et des Ac anti-HBc positifs devront également recevoir un traitement. Le traitement préemptif doit être débuté au moins une semaine avant le début du traitement IS, poursuivi pendant tout le traitement et les 12 mois suivants (18 mois en cas de traitement par Rituximab). Quel que soit le traitement par IS, une surveillance après l'arrêt des NUC est nécessaire pendant les 12 mois suivants en raison du risque de réactivation. D'autre part, il faudra penser à vacciner le malade contre le VHB si la sérologie virale VHB est négative (10).

- ***Patients traités pour une hépatite chronique C par antiviraux directs (AAD)***

La prévalence mondiale des coinfections VHB-VHC n'est pas connue mais elle est assez fréquente dans les régions à forte prévalence du VHB (8,4 % en Chine et 12 à 14 % en Asie du Sud-Est) (29). L'atteinte hépatique est plus sévère chez ces patients coinfectés et le risque de CHC est augmenté (30). Une sérologie VHB doit donc être faite chez tous les patients ayant une hépatite chronique C.

Chez les patients coinfectés VHB/VHC, il y a un risque de réactivation du VHB pendant le traitement par les antiviraux directs ainsi qu'après la clairance du VHC si le malade n'est pas traité par NUC (15,7 % chez les malades AgHBs positif et 0,5 % chez les malades Ac anti-HBc isolés) (31). La réactivation VHB sous AAD est précoce (4 à 12 semaines après le début du traitement) et peut aller d'une simple réactivation virologique sans cytolyse à une hépatite sévère. En 2017, la Food Drug Administration a rapporté 29 cas de réactivation du VHB chez des patients coinfectés VHB/VHC sous AAD dont 2 décès et une transplantation hépatique (32). Il n'y a pas de relation entre le taux initial de l'ADN du VHB et le risque de réactivation du virus.

L'EASL recommande un traitement préemptif par NUC chez tous les patients AgHBs positif devant recevoir un traitement par AAD ainsi que les 12 semaines suivant l'arrêt. Ensuite, le malade doit être réévalué pour poser l'indication de la poursuite du traitement, les indications du traitement pour le VHB restant les mêmes que le malade soit coinfecté VHB/VHC ou non. En cas d'Ac anti-HBc isolés, une surveillance des transaminases toutes les 4 semaines est conseillée (dosage de l'ADN VHB si une augmentation de l'ALAT est observée).

Les effets secondaires des traitements

- Les effets secondaires de l'IFN PEG sont nombreux et limitent son acceptabilité. Les plus fréquemment rapportés sont le syndrome pseudo-grippal, les myalgies, les céphalées, la fatigue, la perte de poids, la dépression pouvant être sévère, la perte de cheveux et les réactions locales au site d'injection. Des troubles auto-immuns peuvent également survenir comme une dysthyroïdie. Des poussées de cytolyse pendant le traitement ou après peuvent survenir entraînant alors une décompensation de la maladie du foie, c'est pourquoi IFN PEG est contre-indiqué chez les patients atteints de cirrhose décompensée. Le traitement est également associé à une myélosuppression légère, avec une neutropénie et/ ou une thrombocytopénie, bien gérées le plus souvent avec une réduction des doses ou un arrêt de l'IFN PEG.

Une surveillance clinique et biologique est nécessaire pendant toute la durée du traitement par IFN PEG avec une NFS-plaquettes et un dosage de l'ALAT tous les mois, un dosage de la TSH et de l'ADN VHB tous les 3 mois. Cette surveillance sera poursuivie 6 et 12 mois après l'arrêt de l'IFN PEG avec une recherche de l'AgHBe / Ac anti-HBe si le malade était AgHBe positif au début du traitement et un AgHBs si l'ADN VHB est indétectable (5).

- Les NUC sont très bien tolérés et des effets secondaires peu graves peuvent être observés au début du traitement (diarrhée, nausées et céphalées). Cependant, chez le cirrhotique et l'insuffisant rénal, il conviendra d'être vigilant. En effet, l'entécavir comme le ténofovir pouvant être responsables d'une acidose lactique en cas de cirrhose décompensée, la surveillance biologique comportera un dosage d'acide lactique chez ces patients. Une minime altération de la fonction rénale a été rapportée avec les NUC mais le potentiel néphrotoxique est plus élevé pour le ténofovir (néphropathies, syndrome de Fanconi et ostéomalacie ont été décrits avec le TDF). Par conséquent, il semble approprié de surveiller tous les patients traités par ténofovir pour détecter une altération de la fonction rénale par un débit de filtration glomérulaire (DFG) et dosage sérique des phosphates. De plus, les patients présentant un risque rénal élevé (cirrhose décompensée, DFG < 60 ml/min, hypertension artérielle mal contrôlée, protéinurie, diabète non contrôlé, glomérulonéphrite active, médicaments néphrotoxiques concomitants ou transplantation d'organes solides) traités par NUC, doivent être surveillés : il est conseillé de faire un DFG tous les 3 mois pendant la première année et tous les 6 mois par la suite, s'il n'y a pas de détérioration. Une surveillance rénale plus étroite (et/ou un avis néphrologique) est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/mn ou qui ont des taux sériques de phosphates inferieurs à 2 mg/dl (diminution des doses ou switch avec l'entécavir). L'AASLD recommande de faire une ostéodensitométrie avant le début du traitement puis pendant le traitement en cas d'antécédents de fracture ou de risque d'ostéopénie (6).

Critères permettant l'arrêt d'un traitement par analogue nucléo(s)(t)idiques

Des traitements par NUC de longue durée sont administrés à la majorité des malades atteints d'hépatite chronique B en raison de leur bonne tolérance et de leur efficacité pour obtenir une virosuppression mais la durée du traitement et son arrêt éventuel sont encore sujet à controverse. En effet, le traitement de longue durée permet de réduire les risques de complications de la cirrhose, d'améliorer la fibrose hépatique en l'absence de comorbidités et d'avoir, chez les patients atteints d'hépatite chronique B, une excellente survie globale et hépatique similaire à celle de la population générale (33,35,36). À l'arrêt du traitement, une réactivation est fréquente surtout pendant la première année suivant l'arrêt du traitement (2/3 des patients réactivent à un an) et des réactivations sévères, voire mortelles, ont été décrites surtout chez le patient cirrhotique (37,38). À l'opposé, la perte de l'AgHBs est rarement obtenue (37) et la persistance de l'ADNccc dans l'hépatocyte ne permet pas l'éradication du VHB.

Une stratégie de traitement de longue durée par NUC soulève certaines préoccupations, comme les effets secondaires à long terme, l'observance, les coûts et la volonté du patient d'arrêter le traitement. La décision ou la poursuite du traitement doit être clairement discutée avec le malade qui doit être informé des bénéfices (perte de l'AgHBs), des risques de réactivation et de décompensation hépatique et de la surveillance biologique stricte nécessaire pendant au moins la première année suivant l'arrêt du traitement (39).

L'EASL et l'AASLD ont émis des recommandations quant à l'arrêt des NUC chez certains patients traités pour une hépatite chronique B lors d'une rémission durable sous traitement mais sous contrôle d'une surveillance stricte (5,6) :

- la perte de l'AgHBs avec ou sans séroconversion HBs reste le critère d'évaluation le plus sûr pour l'arrêt des NUC.
- chez le patient AgHBe positif non cirrhotique, l'arrêt du traitement peut être envisagé en cas de séroconversion HBe avec un ADN VHB indétectable, des transaminases normales et après poursuite du traitement au moins pendant 12 mois afin d'obtenir une consolidation thérapeutique. L'Asian Pacific Association for the Study of Liver (APASL) conseille un traitement de consolidation d'une durée de 3 ans (34).
- chez le patient AgHBe négatif non cirrhotique, le traitement peut être arrêté si l'ADN VHB est indétectable pendant au moins 3 ans (dosage au moins à 3 reprises espacées de 6 mois pendant cette période). La quantification de l'AgHBs aide à la prise de décision d'arrêt. Chez le patient caucasien, si l'AgHBs est supérieur à 1 000 UI/ml à la fin du traitement, la probabilité de perdre l'AgHBs est de 5 % : il n'est donc pas recommandé d'arrêter les NUC. Chez le patient asiatique, il n'est pas conseillé d'arrêter le traitement si la quantification de l'AgHBs est supérieure à 100 UI/ml car la probabilité de perdre l'AgHBs est de 2 % (37,39).
- chez le patient cirrhotique, le traitement ne sera pas arrêté tant que l'AgHBs persiste en raison du risque de réactivation du VHB pouvant être sévère.

Dans tous les cas, le traitement par NUC ne peut être interrompu que chez les patients pouvant être surveillés régulièrement par un dosage d'ALAT tous les mois et de l'ADN VHB tous les 3 mois pendant au moins un an. Cette surveillance devra être mise en place avec l'accord du patient pour détecter et gérer les rechutes.

Les critères de retraitement n'ont pas encore été déterminés mais les indications de traitement pour les patients naïfs atteints d'hépatite chronique B peuvent raisonnablement être également appliquées chez les patients qui rechutent après l'arrêt du traitement (5).

Conclusion

Les recommandations récentes de l'EASL permettent une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB ainsi que la prise en charge thérapeutique du patient. Il persiste cependant des zones d'ombre comme la difficulté du diagnostic de l'infection chronique AgHBe négatif, la durée du traitement par NUC et les critères d'arrêt du traitement et la persistance d'ADNccc dans le foie malgré une séroconversion HBs qui peut être à l'origine d'une réactivation du VHB.

Références

1. Lok ASF, McMahon BJ, Brown RS, *et al*. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: a systematic review and meta-analysis. Hepatology 2016; 63: 284-306.
2. Global prevalence, treatment and prevention of hepatits B infection en 2016 : a modelling study. Polaris observatory collaborators. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018; 3:383-403
3. 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'AFEF. https://solidaritessante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatites_2014.pdf
4. WHO. WHO | Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-b-guidelines/en/. Accessed September 20, 2019
5. European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017; 67:370-398.
6. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. American Association for the Study of Liver Diseases. Guidelines for treatment of chronic hepatitis B Hepatology 2016;63: 261-83.
7. de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, *et al*. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. Ann Intern Med 1993;118:191-194.
8. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, *et al*. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers Gastroenterology 2010; 139:483-90.
9. Brouwer WP, Chan HL, Brunetto MR, Martinot-Peignoux M, Arends P, Cornberg M, *et al.* Good Practice in using HBsAg in Chronic Hepatitis B Study Group (GPs-CHB Study Group). Repeated Measurements of Hepatitis B Surface Antigen Identify Carriers of Inactive HBV During Long-term Follow-up. Clin Gastroenterol Hepatol 2016; 14: 1481-1489.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012; 57 :167-185.
11. Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B : a systemic review and meta-analysis. Liver Int 2016; 36 :1239-1251.
12. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol 2015; 63:237-264.
13. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. J Hepatol. 2022; 76: 959-974.
14. Poynard T, Vergniol J, Ngo Y, Foucher J, Thibault V, Munteanu M, *et al.* Staging chronic hepatitis B into seven categories defining inactive carriers and assessing treatment impact using a fibrosis biomarker (Fibrotest) and elastography (Fibroscan). J hepatol 2014; 61: 994-1003.
15. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, *et al.* Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. Am J Gastroenterol. 2017; 112: 740-751.

16. Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chronique du foie sous la coordination du Pr Victor DE LÉDINGHEN. https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2020/07/DNI-VERSION-FINALE-RECO-2020.pdf.

17. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: A systematic review. J Hepatol 2012; 57:196–202.

18. Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HL, Chan HL. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. J Hepatol 2017; 66: 398–411.

19. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, *et al*. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy..J Hepatol 2016; 64:800-806.

20. Jacobson IM, Marcellin P, Buti M, Gane EJ, Sievert W, Tsai N, *et al.* Factors associated with the lack of achievement of nor-mal ALT in chronic hepatitis B (CHB) patients treated with tenofovir DF (TDF) for up to 5 years. Hepatology 2012; 56: 394A.

21. Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, Wursthorn K, Thomadakis C, Touloumi G, *et al*. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. Hepatology 2016; 63: 1481-1492.

22. Marcellin P, Xie Q, Paik SW, Flisiak R, Piratvisuth T, Petersen J, *et al.* Effectiveness of peginterferon Alfa-2a therapy in HBeAg-positive and HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B: final results 3 years post-treatment of the prospective, global, observational S-collate study. J Hepatol 2017; 64: S598-S59.

23. Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Jen CL, Batrla-Utermann R, *et al*. Spontaneous seroclearance of hepatitis B seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma. Gut 2014; 63: 1648-1657.

24. Kim GA, Lee HC, Kim MJ, Ha Y, Park EJ, An J, *et al*. Incidence of hepatocellular carcinoma after HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients: a need for surveillance. J Hepatol 2015; 62: 1092-1099.

25. Wen WH, Huang CW, Chie WC, Yeung CY, Zhao LL, Lin WT, *et al*. Quantitative maternal hepatitis B surface antigen predicts maternally transmitted hepatitis B virus infection. Hepatology 2016; 64: 1451-1461.

26. Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. J Viral Hepat 2012; 19: e18-e25.

27. European AIDS Clinical Society. Treatment Guidelines 2016; 8:1. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf.

28. Sung-Nan Pei 1, Ming-Chun Ma, Ming-Chung Wang, Ching-Yuan Kuo, Kun-Min Rau, Cheng-Yu Su, Chien-Hung Chen. Analysis of hepatitis B surface antibody titers in B cell lymphoma patients after rituximab therapy. Ann Hematol 2012; 97:1007-12.

29. Yu G, Chi X, Wu R, Wang X, Gao X, Kong F, Feng X, *et al*. Replication Inhibition of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus in Co-Infected Patients in Chinese Population. PLoS One. 2015 Sep 30;10(9):e0139015.

30. Bini EJ, Perumalswami PV. Hepatitis B virus infection among American patients with chronic hepatitis C virus infection: prevalence, racial/ethnic differences, and viral interactions. Hepatology 2010; 51:759-66.

31. Jiang XW, Ye JZ, Li YT, Li LJ. Hepatitis B reactivation in patients receiving direct-acting antiviral therapy or interferon-based therapy for hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol 2018; 24:3181-3191.

32. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, Ajao A, Jones SC, Meyer T, Brinker A. Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus: A Review of Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. Ann Intern Med 2017; 166:792-798.

33. Papatheodoridis GV, Sypsa V, Dalekos G, Yurdaydin C, van Boemmel F, Buti M, Goulis J, *et al*. Eight-year survival in chronic hepatitis B patients under long-term entecavir or tenofovir therapy is similar to the general population. J Hepatol 2018; 68: 1129-1136.

34. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, Chen DS, *et al.* Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int 2016;10: 1-98.

35. Yun-Fan Liaw 1, Joseph J Y Sung, Wan Cheng Chow, Geoffrey Farrell, Cha-Ze Lee, Hon Yuen, Tawesak Tanwandee, *et al*. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. N Engl J Med 2004; 351:1521-31.

36. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, Washington MK, *et al*. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. Lancet 2013; 381: 468-75.

37. Hirode G, Choi HSJ, Chen CH, Su TH, Seto WK, Van Hees S, Papatheodoridi M, *et al.* Off-Therapy Response After Nucleos(t)ide Analogue Withdrawal in Patients With Chronic Hepatitis B: An International, Multicenter, Multiethnic Cohort (RETRACT-B Study). Gastroenterology 2022; 162: 757-771.

38. Agarwal K, Lok J, Carey I, Shivkar Y, Biermer M, Berg T, Lonjon-Domanec I. A case of HBV-induced liver failure in the REEF-2 phase II trial: Implications for finite treatment strategies in HBV 'cure'. J Hepatol 2022; 77: 245-248.

39. Pol S. Withdrawal of Nucleos(t)ide Analogues in the Treatment of Chronic Hepatitis B: A Cornelian Choice. Gastroenterology. 2022;162(3):698-699.

ABRÉVIATIONS

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

EASL : European Association for the Study of the Liver

AASLD : American Association for the Study Liver Disease

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VHC : Virus de l'hépatite C

VHD : Virus de l'hépatite Delta

TNIF : Tests Non Invasifs d'évaluation de la Fibrose

NASH : Stéato-hépatite non alcoolique

NUC : Analogues nucléos(t)idiques

TDF : Ténofovir

ETV : Entécavir

AAD : Antiviraux à action directe

ADNccc : ADN covalently closed circular

5

Les cinq points forts

- La nouvelle classification de l'EASL différencie désormais l'infection (ALAT normales) de l'hépatite (ALAT élevées). Le portage inactif du VHB devient l'infection chronique VHB AgHBe négatif, et l'immunotolérance l'infection VHB AgHBe positif.
- Chez le malade ayant un AgHBs positif, une valeur d'élastométrie exclut une fibrose significative si inférieure à 6 kPa et fait suspecter une fibrose sévère si supérieure à 9 kPa.
- La biopsie hépatique reste recommandée en cas de comorbidités, de co-infection delta, ou de discordance entre les marqueurs non invasifs de fibrose, si son résultat influence la prise en charge du patient.
- L'indication du traitement par analogues nucléosi(ti)diques repose sur l'ALAT, l'ADN VHB et de la sévérité de la maladie hépatique, quel que soit le statut de l'AgHBe.
- Chez tout patient porteur d'un antigène HBs, le dépistage sérologique d'une co infection delta et le dépistage de l'entourage suivi d'une éventuelle vaccination sont indispensables.

Maladie de Wilson

Olivier GUILLAUD

Centre de référence de la maladie de Wilson - Hôpital Femme Mère Enfant - Hospices civils de Lyon - 59 Boulevard Pinel - 69500 Bron (France)

olivierguillaud.pro@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir évoquer une maladie de Wilson
- Connaître la démarche diagnostique
- Connaître les critères pronostiques
- Connaître les modalités du traitement et de sa surveillance
- Savoir mener l'enquête génétique

LIENS D'INTÉRÊT

Orphalan ; Alexion

MOTS-CLÉS

Maladie de Wilson ; Diagnostic ; Traitement

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Généralités

La maladie de Wilson (MW) est une maladie génétique rare due à l'accumulation excessive de cuivre dans l'organisme, principalement dans le foie et dans le cerveau. Il s'agit d'une affection monogénique de transmission autosomique récessive, due à la présence de mutations dans le gène localisé sur le chromosome 13 codant pour une protéine transporteuse du cuivre essentiellement localisée dans le foie, l'ATPase 7B. En cas de dysfonctionnement de l'ATPase 7B, il existe un défaut d'excrétion biliaire du cuivre qui a pour conséquence une accumulation toxique de cuivre libre, initialement dans le foie puis secondairement dans les autres organes via le passage dans la circulation générale (1).

La prévalence génétique classique de la MW est de 1/30 000 mais serait peut-être plus fréquente d'après certaines études génétiques récentes. La prévalence des hétérozygotes varie entre 1/40 et 1/90. La prévalence clinique de la MW est certainement sous-estimée. Selon les données médico-administratives nationale SNIIR-AM (2013), elle serait de l'ordre de 1,5/100 000 en France. La différence entre prévalence clinique et génétique pourrait être expliquée par une pénétrance incomplète de la maladie et/ ou la présence de gènes modificateurs (non connus) à l'origine de phénotypes peu sévères et/ ou une maladie encore largement sous diagnostiquée (2).

Les éléments du diagnostic

Le diagnostic de la MW repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et morphologiques (**tableau 1**). Le score de Leipzig est un score qui a été proposé par des experts internationaux permettant d'aider le clinicien à établir un diagnostic de MW à partir de ces différents items mais n'a pas été réactualisé depuis 2003, ne prenant pas en compte les nouveaux biomarqueurs actuellement disponibles (3) (**tableau 2**).

La présentation clinique

La MW est un caméléon clinique auquel il faut savoir penser. Elle touche habituellement le sujet jeune, classiquement entre 5 ans et 40 ans, avec un pic de révélation lors des 2e et 3e décennies, toutefois des formes symptomatiques de révélations précoces (2 ans) ou tardives (>70 ans) ont

Tableau 1 : Éléments du diagnostic de la maladie de Wilson

	Forme présymptomatique (dépistage)	Forme hépatique chronique asymptomatique (dépistage)	Forme hépatique chronique symptomatique	Forme neurologique	Forme hépatique fulminante
Manifestations	BH normal Absence de symptômes neurologiques	Cytolyse Absence de symptômes neurologiques	Cytolyse + asthénie +/- douleur abdo +/- signes neurologiques	Signes neuro au premier plan +/- signes hépatiques associés	Ictère, douleur abdo, anémie hémolytique +/- symptômes neurologiques
Cuivre sérique total	diminué	diminué	diminué	diminué	augmenté
Céruloplasmine (0,20-0,40 g/L)	diminuée	diminuée	diminuée	diminuée	diminuée ou normale
Cuivre échangeable	normal	normal	normal ou augmenté	augmenté	très augmenté
REC	>15%	>15%	>18,5%	>18,5%	?
Cuprurie/24h	peut être normale	modérément augmentée (40 à 100 µg/j) *(0,6-1,6 µmol/j)*	en général augmentée <ou> 100 µg/j *(<ou> 1,6 µmol/j)*	Augmentée >100µg/j *(>1,6 µmol/j)*	Très augmentée >100 µg/j voire >1000 µg/j *(>1,6 µmol/j voire >16 µmol/j)*
Dosage pondéral Cuivre hépatique	?	?	augmenté (>250 µg/g) *(>4 µmol/g)*	augmenté (>250 µg/g) *(>4 µmol/g)*	augmenté (>250 µg/g) *(>4 µmol/g)*
Anneau de KF	absent	le plus souvent absent	environ 50%	>95%	environ 50%
Anomalie à l'IRM cérébrale	normal	le plus souvent normale	environ 50%	>95%	environ 50%
Biologie moléculaire	2 mutations ATPase 7B	2 mutations ATPase 7B	2 mutations ATPase 7B	2 mutations ATPase 7B	2 mutations ATPase 7B

Tableau 2 : Score de Leipzig (score développé pour le diagnostic de maladie de Wilson)

Paramètres	Points
CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES SPÉCIFIQUES	
Anneau de Kayser-Fleischer (examen à la lampe à fente)	
Présence	2
Absence	0
Symptômes neuropsychiatriques évocateurs de maladie de Wilson (ou lésions radiologiques typiques sur l'IRM cérébrale)	
Présence	2
Absence	0
Anémie hémolytique à test de Coombs négatif (+ élévation du cuivre sérique)	
Présence	1
Absence	0
TESTS BIOLOGIQUES	
Cuprurie /24h (en absence d'hépatite aigue)	
Valeur normale (<100 µg/24h chez l'adulte et <40 µg/24h chez l'enfant)	0
1-2x la valeur normale	1
>2x la valeur normale	2
Valeur basale normale mais > 500 µg/24h après test à la D-penicillamine (2x500mg)	2

été décrites. Dans ces conditions, l'âge en soi ne permet pas d'éliminer un diagnostic de MV.

La MW peut se présenter par un grand nombre de manifestations principalement hépatiques, neurologiques et/ ou psychiatriques avec de multiples combinaisons possibles. L'atteinte hépatique est variable et peut se manifester par de simples anomalies des tests hépatiques, une stéatose hépatique et/ ou une hépatomégalie en imagerie, une hépatite aiguë ou chronique, une cirrhose ou une hépatite fulminante. L'atteinte neurologique peut accompagner l'atteinte hépatique ou être au premier plan. La dysarthrie est le symptôme le plus fréquemment observé lors du diagnostic pouvant être associé à

Dosage du cuivre intra-hépatique	
Valeur normale (< 50 µg/g de poids sec)	-1
jusqu'à 5x la valeur normale	1
>5x la valeur normale	2
Coloration positive des hépatocytes par la Rhodanine (seulement si le dosage du cuivre intrahépatique n'est pas disponible)	
Présence	0
Absence	1
Céruloplasmine sérique (dosage par méthode néphélométrique, valeur normale : > 20 mg/dL)	
Valeur normale	0
10-20	1
<10	2
Recherche de mutation du gène *ATP7B* par biologie moléculaire	
Mutations pathogènes sur les 2 chromosomes	4
Mutations pathogènes sur un seul chromosome	1
Absence de mutations pathogènes détectées	0
SCORE TOTAL (si des données ne sont pas disponibles pour un item mettre un score 0)	
Evaluation du score diagnostique pour la maladie de Wilson	
4 points ou plus : Diagnostic de maladie de Wilson **hautement probable**	
2-3 : Diagnostic de maladie de Wilson **possible** mais non certain, compléter par des explorations complémentaires	
0-1 point : Diagnostic de maladie de Wilson **peu probable**	

une atteinte dystonique, un tremblement, des troubles de la marche, un syndrome parkinsonien et des mouvements anormaux choréiques. La dysarthrie, la dystonie, le tremblement et le syndrome parkinsonien peuvent également être des symptômes isolés lors de la révélation de la MW. Les manifestations psychiatriques sont probablement sous-estimées et sont également variées : troubles de l'humeur incluant la dépression et des troubles bipolaires, troubles de la personnalité incluant comportement antisocial et désinhibition sexuelle, troubles cognitifs. Tout patient porteur d'une MW doit faire l'objet d'un examen neurologique approfondi et en cas d'atteinte neurologique avérée, l'évaluation neurologique devra être faite au moyen d'une échelle dédiée, appelée UWDRS (Unified Wilson Disease Rating Scale) (4), qui a un intérêt pronostique mais également permettra un suivi de l'évolution de l'atteinte sous traitement.

Les anomalies biologiques

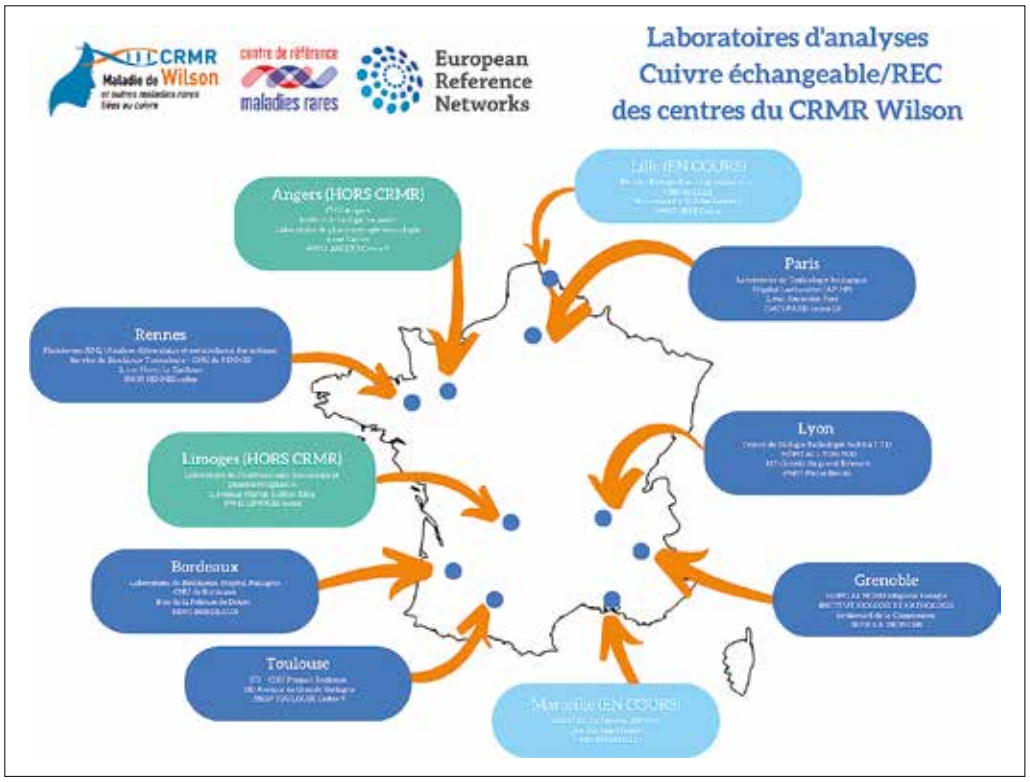
En cas de suspicion d'une MW, les tests cupriques importants à réaliser sont les dosages du cuivre échangeable, de la céruloplasmine, de la cuprémie totale et de la cuprurie des 24 heures. Des résultats anormaux permettront d'instaurer un traitement chélateur sans délai en attendant la confirmation définitive du diagnostic par l'étude en biologie moléculaire du gène ATP7B (**tableau 1**) (5).

En dehors de l'atteinte fulminante, le diagnostic biologique repose sur des anomalies du bilan cuprique avec la triade classique « hypocuprémie-hypocéruloplasminémie-hypercuprurie » associée à une élévation du REC (ratio cuivre échangeable/cuivre total).

Bien qu'étant une maladie de surcharge de l'organisme en cuivre, on observe habituellement, en dehors des atteintes aiguës sévères, une diminution du **cuivre sérique total** chez le patient atteint de MW qui s'explique par la forte diminution de la quantité de cuivre lié à la céruléoplasmine qui représente la fraction majoritaire chez le sujet sain (> 90 %). La quantité de cuivre toxique, non lié à la céruloplasmine, est le plus souvent augmenté chez le sujet atteint de la maladie de Wilson. Le dosage de la fraction de cuivre non lié à la céruloplasmine, appelé **cuivre échangeable**, est un des éléments importants du diagnostic : le **REC** (ratio cuivre échangeable/cuivre sérique total) est le plus souvent augmenté (> 18,5 %) chez les patients atteints de MW alors qu'il est habituellement bas (< 10 %) chez les sujets indemnes notamment les hétérozygotes ou les patients atteints d'une autre hépatopathie chronique. Un taux augmenté de cuivre échangeable > 2 µmol/L est très souvent rencontré chez les patients atteints de MW en cas d'atteinte extra-hépatique (6,7). La **figure 1A** présente la liste des laboratoires réalisant le dosage du cuivre échangeable.

Une diminution importante de la **céruloplasminémie** (< 0,10 g/L) est très évocateur du diagnostic de MW. Des taux intermédiaires (0,10-0,20 g/L) doivent faire rechercher une maladie de Wilson mais sont moins spécifiques et des taux normaux (> 0,20 g/L) peuvent être observés chez 5 à 20 % des patients, un taux normal n'éliminant donc pas formellement le diagnostic de MW. La céruloplasminémie peut être diminuée dans d'autres situations que la MW notamment en cas de cirrhose en lien avec l'insuffisance hépatique, mais également en cas de malabsorption, de dénutrition, de syndrome néphrotique, de carence acquise en cuivre et d'autres maladies métaboliques rares mimant une MW (maladie de Menkes, acéruloplasminémie, syndrome CDG, maladie de Niemann-Pick de type C, syndrome MEDNIK). Par ailleurs, 20 % des hétérozygotes pour une mutation de l'ATPase 7B ont un taux de céruloplasminémie légèrement diminué entre 0,15-0,19 g/L. À l'inverse, la céruloplasminémie est augmentée en cas de syndrome inflammatoire ou d'état d'hyperœstrogénie, par exemple en cas de prise de contraception orale de type oestroprogestatif ou de grossesse.

Figure 1A : Liste des laboratoires réalisant le dosage du cuivre échangeable (mise à jour décembre 2022)



Décembre 2022

La mesure de la **cuprurie/24 heures** est un des éléments clés du diagnostic de la MW. Il s'agit d'un test simple et sensible qui reflète le niveau de cuivre libre non lié à la céruloplasmine dans la circulation. Dans une étude réalisée chez 111 volontaires sains, le taux moyen de cuprurie/24 h était de 21 µg/24 h (0,34 µmol/24 h) (8). D'après les recommandations internationales, un taux supérieur à 100 µg/24 h (> 1,6 µmol/24 h) est très évocateur du diagnostic de MW chez un sujet non traité (9). Ce cut-off paraît toutefois trop élevé notamment chez les enfants présentant une atteinte hépatique ainsi qu'en cas de formes présymptomatiques et un cut-off de 40 µg/24 h (0,64 µmol/24 h) a été proposé avec une sensibilité de 79 % et une spécificité de 88 % (10). La mesure de l'augmentation de la cuprurie/24 h après prise de D-pénicillamine (test au Trolovol) peut être proposée dans certaines situations difficiles. Ce test a essentiellement été validé chez l'enfant et est de moins en moins utilisé depuis la mise en place du dosage du cuivre échangeable et de la mesure du REC. La mesure de la cuprurie/24 h est également utilisée pour la surveillance de l'efficacité des traitements de la MW.

L'anémie hémolytique à Coombs négatif est un des éléments classiques du diagnostic de la MW. Elle est observée chez 4 à 10 % des patients et est hautement évocatrice quand elle est associée à une hépatopathie inexpliquée ou en cas de mouvements anormaux. Elle peut être révélatrice de la maladie dans certains cas et le diagnostic de MW doit toujours être éliminé en cas d'anémie hémolytique à Coombs négatif survenant chez un enfant ou un adulte jeune. Chez les patients présentant une forme fulminante, une hémolyse marquée est souvent retrouvée (50-80 % des cas), liée au relargage massif de cuivre libre toxique par les hépatocytes lésés.

En cas d'hépatite fulminante, la triade classique hypocuprémie-hypocéruloplasminémie-hypercuprurie est souvent prise en défaut. Dans cette situation, il est fréquent d'observer des taux normaux voire augmentés de cuivre sérique lié au relargage de cuivre libre par les hépatocytes, le taux de céruloplasminémie peut être abaissé, normal voire augmenté et le dosage de cuprurie/24 h est habituellement très augmenté mais de manière non spécifique car il est fréquemment observé une hypercuprurie dans les hépatopathies sévères non wilsoniennes. Le dosage du cuivre échangeable est habituellement très élevé. Dans ce cas particulier, en plus de la recherche d'une anémie hémolytique à Coombs négatif, la mise en évidence d'une relative faible augmentation des transaminases (< 2 000 UI/L) avec un ratio AST/ALT > 1, des valeurs normales ou faiblement augmentées du taux de Phosphatases alcalines (PAL) contrastant avec une élévation importante de la bilirubine (avec notamment un ratio PAL/bilirubine totale (en mg/dL) <4) est évocateur du diagnostic de MW (11).

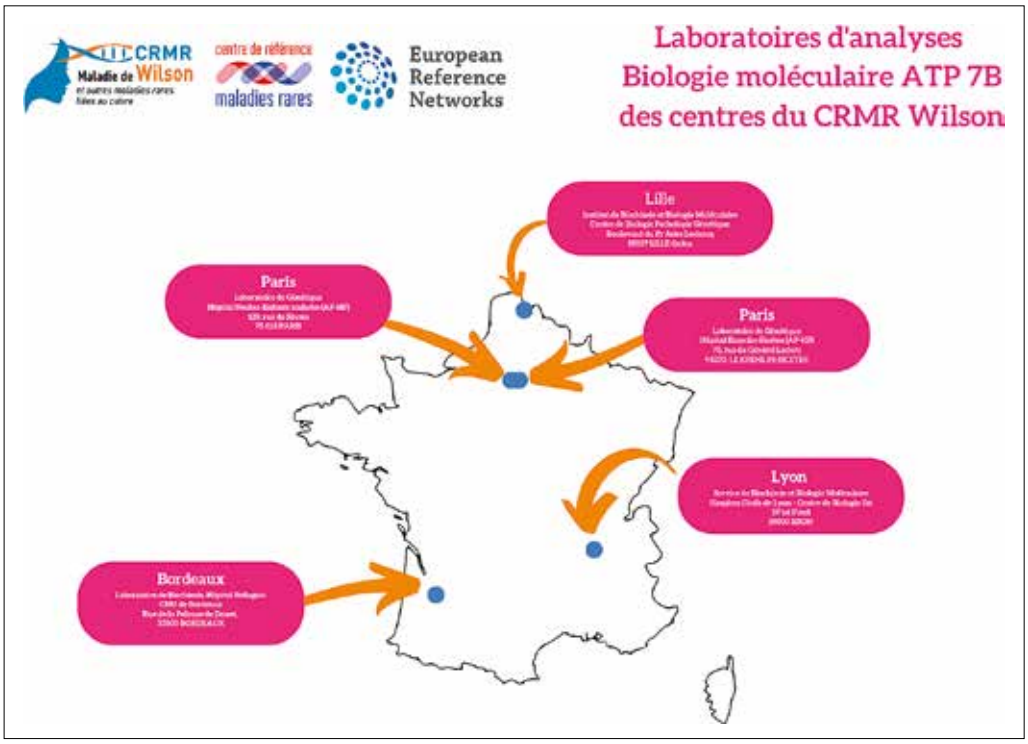
La biopsie hépatique

L'atteinte histologique de la MW n'est pas spécifique. De façon précoce, on observe des lésions de stéatose micro et/ou macrovacuolaire. Ensuite, l'aspect est celui d'une hépatite chronique active avec un infiltrat de cellules mononucléées, ressemblant à celui qui est observé dans une hépatite chronique virale ou auto-immune. Enfin, des lésions de fibrose apparaissent évoluant progressivement vers une cirrhose mixte micro et macronodulaire avec stéatose périportale. Lors des poussées d'insuffisance hépatique, on note l'apparition de larges zones de nécrose hépatocytaire. La biopsie hépatique est surtout réalisée en cas de forme atypique ou dans les formes sévères afin d'éliminer les diagnostiques différentiels. Les colorations du cuivre (coloration à la rhodanine) permettent de voir tardivement l'accumulation de cuivre stocké dans les lysosomes. Si une biopsie hépatique est pratiquée pour suspicion de maladie de Wilson, il est important de réaliser un dosage du cuivre intrahépatique. Chez les patients non traités, un taux augmenté de cuivre intrahépatique supérieur à 250 µg/g (4 µmol/g) est évocateur du diagnostic de MW mais un taux plus faible voire normal n'exclut pas le diagnostic du fait de la distribution hétérogène des dépôts de cuivre intrahépatocytaires (5). Les hépatopathies cholestatiques et les cirrhoses peuvent être à l'origine de faux positifs.

L'examen ophtalmologique

Les anomalies ophtalmologiques les plus fréquemment observées en cas de maladie de Wilson sont l'anneau de Kayser-Fleischer et la cataracte en tournesol. L'anneau de Kayser-Fleischer consiste en un dépôt de cuivre en forme d'anneau dans la couche interne de la cornée au niveau de la membrane de Descemet mis en évidence à l'examen à lampe à fente. Il s'agit d'une atteinte bilatérale retrouvée chez plus de 90 % des patients présentant une atteinte neurologique et environ la moitié des patients avec atteinte hépatique (36 % des enfants) (5). Cette anomalie est liée à la présence d'un excès de cuivre libre dans la circulation. Elle est très évocatrice du diagnostic de MW mais n'est pas pathognomonique car peut être retrouvée en cas de défaut d'excrétion biliaire du cuivre notamment en cas de cholestase chronique. Cette anomalie peut régresser sous traitement de la MW. La cataracte en tournesol est un signe classique mais rare de la MW avec des dépôts de cuivre au niveau du cristallin. Cette atteinte n'affecte pas l'acuité visuelle et peut également régresser sous traitement.

Figure 1B : Liste des laboratoires de biologie moléculaire des centres du CRMR Wilson réalisant l'analyse du gène *ATP7B* (mise à jour décembre 2022)



Décembre 2022

L'IRM cérébrale

L'IRM cérébrale est l'examen de neuro-imagerie le plus sensible pour le diagnostic de maladie de Wilson. Des hypersignaux symétriques des ganglions de la base, du thalamus et/ou du tronc cérébral en séquences T2 ou FLAIR sont très évocateurs d'une MW et retrouvés chez plus de 90 % des patients avec atteinte neurologique et environ 50 % des patients avec atteinte hépatique (5). Le signe classique de la "tête de panda" caractérisé par des hypersignaux T2 entourant les noyaux rouges et la substance noire est très spécifique de la MW mais seulement retrouvé chez une minorité de patients. Des signes d'atrophie cérébrale diffuse +/- associés à des hyposignaux en séquences T2/T2* et SWI de la substance grise en lien avec une accumulation du fer sont fréquemment retrouvés chez les patients atteints de MW. Dans une étude de validation d'un score pronostique de sévérité des lésions IRM réalisées chez 39 patients naïfs de traitement le sous-score de toxicité aiguë basé sur la distribution et l'intensité des anomalies inflammatoires s'améliorait avec le traitement ($p = 0,02$) mais n'était pas corrélé avec le score UWDRS à baseline et après 2 ans de traitement. Le sous-score de toxicité chronique basé sur le degré d'atrophie cérébrale et les hyposignaux T2/T2*/SWI était par contre corrélé avec le score UWDRS à baseline ($r = 0,59$, $p = 0,005$) et après 2 ans de traitement ($r = 0,68$, $p < 0,001$) (12).

La biologie moléculaire

Le diagnostic sera confirmé par la mise en évidence de mutations du gène *ATP7B*. La **figure 1B** présente les laboratoires de biologie moléculaire réalisant cette analyse génétique du gène *ATP7B*. L'analyse génétique n'est réalisée que si le patient (ou ses parents si le patient est mineur) a signé un consentement éclairé. Plus de 600 mutations ont été décrites. La recherche des mutations causales dans le gène *ATP7B* (locus 13q14.3.) est réalisée par un séquençage de type Sanger ou par un séquençage dit de nouvelle génération (NGS, Next Generation Sequencing). Cette dernière technique est plus exhaustive car elle permet de séquencer facilement la totalité des régions codantes, la région promotrice voire les régions non codantes du gène *ATP7B*. La recherche de mutations par séquençage de l'intégralité de la séquence codante et des jonctions intron-exon permet actuellement de confirmer le diagnostic de MW dans 98 % des cas (5). En l'absence de mariages consanguins, la majorité des patients est hétérozygote composite avec une mutation différente sur chaque allèle. Les recherches de corrélations génotypes-phénotypes sont restées jusqu'à présent décevantes. Du fait du nombre important de mutations existantes, l'analyse génétique peut durer plusieurs semaines mais ne doit pas faire retarder l'instauration d'un traitement des formes présentant les critères classiques de la MW.

Les autres explorations hépatiques

En cas de diagnostic d'une MW, notamment en cas d'atteinte neurologique, des examens morphologiques hépatiques par échographie voire scanner et/ou IRM seront à réaliser systématiquement à la recherche de signes d'hépatopathie chronique (stéatose, hépatomégalie, dysmorphie hépatique, splénomégalie, ascite, réseau de dérivations collatérales, lésion focalisée).

Les données concernant les performances des tests non invasifs de fibrose dans la population de malades atteints d'une MW sont relativement rares. Dans une étude portant chez des sujets naïfs de traitement le seuil de 9,9 kPa a été proposé pour identifier les patients à risque de cirrhose (5). Les valeurs d'élasticité peuvent s'améliorer sous traitement comme observé dans d'autres hépatopathies.

Enfin, il est probable que l'on puisse s'appuyer sur les recommandations de BAVENO VII pour le dépistage d'une hypertension portale cliniquement significative bien qu'aucune étude n'a été réalisée spécifiquement dans la population de malades atteints d'une MW.

Le dépistage familial

Il est essentiel de réaliser un dépistage familial en cas de nouveau diagnostic de MW. Le dépistage des apparentés inclut un examen clinique, un bilan biologique avec dosage de la céruloplasmine sérique, de la cuprurie des 24 heures, de la cuprémie totale et du cuivre échangeable (pour calcul du REC), des enzymes hépatiques et une recherche en biologie moléculaire des mutations familiales du gène ATP7B par un séquençage Sanger des exons concernés (5).

Le dépistage est à réaliser en priorité dans la fratrie, chaque frère et sœur du cas index ayant un risque de 25 % d'être atteint (homozygote ou hétérozygote composite). Les parents du cas index sont aussi dépistés afin de confirmer que les mutations trouvées sont bien en trans et d'éliminer des cas de pseudo-dominance.

Étant donné la prévalence génétique et l'existence d'un traitement efficace, il est également recommandé de proposer un dépistage chez les oncles, tantes et cousins/ cousines du cas index.

Enfin, pour les enfants du cas index, le dépistage sera proposé après l'âge de trois ans pour le diagnostic des formes présymptomatiques.

Le traitement de la maladie de Wilson

Il doit être entrepris le plus rapidement possible et maintenu à vie. Les traitements médicamenteux spécifiques de la MW sont les chélateurs oraux du cuivre (D-pénicillamine, Trientine) et le zinc (**tableau 3**).

Tableau 3 : Traitement médicamenteux spécifiques de la maladie de Wilson

	Chélateurs		Sels de Zinc
	D-Pénicillamine	Trientine	Acétate de Zinc
	Trolovol® cp 300mg	Cufence® (TETA-2HCL) gél 200mg Cuprior® (TETA_4HCL) cp 150 mg	Wilzin® gél 50mg
Mode d'action			
Élimination urinaire du cuivre	↑↑↑	↑↑	-
Absorption digestive du cuivre	-	↓	↓↓
Posologie (chez l'adulte)			
Attaque	1200 à 1800 mg/j	Cufence 800 à 1600 mg Cuprior 600 à 1050 mg	100 à 150 mg/j
Entretien	600 à 1200 mg	Cufence 400 à 800 mg Cuprior 450 à 900 mg	100 à 150 mg/j
Indication			
	1ère ligne des formes symptomatiques (hépatique ou neurologique)	2ème ligne si effets secondaires ou échappement 1ère ligne si allergie pénicilline	1ère ligne des formes présymptomatiques 2ème ligne si effets secondaires ou échappement
Surveillance			
Cuivre échangeable	↓	↓	↓
Cuprurie/24h	↑↑	↑	↓
Tolérance			
Risque d'aggravation neurologique	++(+)	++	+
Toxicité	+++	+	+
Effets secondaires	Cutané, hématologique, rénal, rhumatologique, maladies auto-immunes	Hématologique, digestif	Digestif

Tableau 4 : Liste de différents aliments selon leur teneur en cuivre

GROUPES	AUTORISÉ < 0,30 mg de cuivre/100 g	AVEC MODÉRATION 0,30 à 1 mg de cuivre/100 g	EXCEPTIONNELLEMENT 1 à 3 mg de cuivre/100 g	À ÉVITER ≥ 3 mg de cuivre/100 g
BOISSONS	• Toutes les eaux minérales (Contrex®, Volvic®, Evian®) et gazeuses • Sodas : Ex : Coca cola®, Limonade, Schweppes® (*0,00 mg /100 ml) • Jus et nectars de fruits : Ex : nectar orange pêche abricot U® (*0,24 mg/l), jus d'orange Bio carrefour® (*0,25 mg /l), jus à base de fraise (30 %) Granini IL® (*0,12 mg/l) • Café et thé : Ex : poudre pour café cappuccino (*0,01 mg /100 g), Lipton® infusion (*0,002 à 0,004 mg / 1 tasse de 150 ml) • Boissons chocolatées : Ovomaltine® (*0,14 mg /1 cuillère à soupe = 20 g), Nesquick® (*0,20 mg /1 cuillère à soupe = 20 g)	• Jus et nectars de fruits : jus de raisins Réa® (*0,48 mg/l), • Boissons chocolatées : Poudre de chocolat Poulain® (*0,41 mg /1 cuillère à soupe = 20 g)		• Boissons chocolatées : Cacao Van Houten® (*4,8 mg / 100g)
VIANDES, CHARCUTERIES & ABATS	• Toutes les viandes fraîches, surgelées au naturel, conserves ou au naturel, toutes les volailles sauf le canard, tous les gibiers, le lapin • Charcuteries : salami, saucissons…	• Canard (0,48 mg/150 g) • Rognons (0,68 mg /100 g), cœur (*0,30 mg à 0,66 mg /100 g) • Foie gras (*0,38 mg /100 g)	• Foie de porc (2,5 mg / 100 g), gésiers de volaille (*1,15 mg / 100 g) • Pâté de foie de volailles	• Foies de veau (*de 13 à 18 mg / 100 g), d'agneau (20,4 mg / 100 g), de volaille (*5,4 mg / 100 g), de bœuf (3,75 mg / 100 g)
PRODUITS DE LA MER	• Poissons maigres et gras, crevettes (0,25 mg /1 poignée =100 g), saumon fumé (*0,05 mg / 2 tranches = 60 g), thon naturel en conserve (*0,03 mg à 0,07 mg / 100 g), sardine à l'huile (*0,20 mg / 100 g)	• Calamar (0,52 mg / 100 g), moules (0,40 mg / 200 g), langoustines (0,85 mg / 3 langoustines = 100 g)	• Écrevisses (2 mg / 100 g), crabe (1,8 mg / 100 g), bigorneaux (1,7 mg /2 poignées = 100 g comestible), langouste et homard (1,38 mg / 100 g)	• Coquille Saint-Jacques (10 mg / 3 = 100 g), palourdes (6,1 mg / 120 g), bulots (6 mg / 100 g), huîtres (4 mg / 6 à 10 huîtres)
ŒUFS	• Tous autorisés sous toutes les formes			
LÉGUMES & LÉGUMES SECS	• Tous les légumes verts : frais, surgelés natures, en conserve Ex : brocolis frais (*0,18 mg / 200g), Haricots verts frais (*0,36 mg / 200 g), Haricots verts conserve (*0,16 mg / 200 g), Petit pois (*0,30 mg/200 g), Maïs conserve (*0,05 mg / 100 g), Carottes (*0,04 mg/ 100 g), Tomate (*0,02 mg à 0,15 mg / 100 g), coulis de tomates (*0,08 mg / 1 briquette 20 cl), Persil (*0,07 mg / 100 g)	• Champignons frais (0,4 mg / 100 g), Soja cuit (0,32 mg / 100 g) • Lentilles en conserve (*0,60 mg / 200 g) • Lentilles cuites (0,66 mg / 200g)		
PAIN & FÉCULENTS	• Pâtes, semoule, riz (sauf riz complet) • Pommes de terre : ex : pommes de terre frites (0,11 mg / 100 g), Chips apéritifs (*0,026 mg / 10 chips soit 23 g) • Pain : ex : pain blanc (*0,13 mg /100 g)	• Riz complet (*0,38 mg / 200 g)		
FRUITS & FRUITS SECS	• Tous autorisés frais, en conserve, nature, surgelés : ex : raisin frais (0,39 mg/100 g), figue (0,15 mg/1 figue), banane moyenne (0,15 mg/banane), mûres fraîches (*0,10 mg / 100 g), ananas en boîte (* 0,06 mg / 100 g), mangue fraîche du Pérou (*0,03 mg / 100 g)	• Fruits secs : pruneaux secs (* 0,38 mg / 5 pruneaux = 100 g), noix (0,44 mg /10 noix ou 1,34 mg / 100 g), noix de coco (0,56 mg / 100 g), pistaches (*0,86 mg /environ 65 pistaches = 100 g), beurre de cacahuètes (0,70 mg / 100 g ou 0,07 mg/ 1 cuillère à café), pâte d'amande (0,50 mg /100 g) • Fruits frais : Groseilles (0,81 mg / 100 g)	• Fruits secs : graines de tournesol (2,27 mg / 100 g), noix de cajou (2 mg / 3 poignées = 100 g), noix du Brésil (1,76 mg / 25 noix =100 g), graines de sésame (1,46 mg /100 g), pignons de pin (1,32 mg / 3 poignées = 100 g), noisettes (1,2 mg / environ 60 noisettes = 100 g), noix de Pécan (1,07 mg / 3 poignées =100 g), amandes (0,56 mg / 50 g), cacahuètes (1,00 mg / 3 poignées = 100 g)	
LAITAGES	• Lait entier, demi-écrémé, écrémé, liquide, concentré, frais, pasteurisé, en poudre, stérilisé UHT, laitages préparés à base de soja, yaourts, suisses, fromages blancs… • Tous les fromages sauf le parmesan : Ex. La vache qui rit® (*0,00 mg/ portion), fromage pour croque-monsieur Tenery® (*0,00 mg /tranche)	• Parmesan (0,34 mg /40 g)		
SUCRE, DESSERTS & PRODUITS SUCRÉS	• Chocolat : Ex : chocolat blanc, chocolat au lait (0,02 mg / 100 g), Lindt Pyrénéens au lait® (*0,019 mg / 1 chocolat = 7 g), Ferrero Rocher® (*0,080 mg / 1 chocolat = 12,5 g), Barres chocolatées : Ex : Mars® (*0,07 mg / 1 barre = 50 g), Milky Way® (0,03 mg / 1 barre), Desserts chocolat : Ex : Crème lactée au chocolat au lait (0,08 mg/pot), Mousse au chocolat au lait du commerce (0,07 mg / 1 pot), Dany au chocolat® (*0,13 mg / pot), sundae chocolat noisette (0,05 mg / 100 g), Céréales petit-déjeuner au chocolat : Ex : Choco pops® (*0,21 mg / 60 g) • Pâtisseries, viennoiseries, gâteaux sans chocolat ou chocolat au lait pour les gâteaux « maison » • Glaces et sorbets sans chocolat • Compotes, confitures par exemple : Compote pommes-fraises Vergers gourmand® (*0,04 mg / 100 g), Confiture de fraise (*0,03 mg / 100 g), Gelée de groseille Carrefour® (*0,02 mg / 100 g), Gelée de groseille Valade® (*0,03 mg / 100 g), crème de marron (*0,10 mg / 100 g), Compote de pomme (*0,04 mg/ 100 g) • Autres desserts : Crème dessert (sauf chocolat), semoule au lait Nestlé (*0,01 mg / 100 g), préparation pour crème anglaise (*0,01mg / 100 g)	• Chocolat : Crunch® (*0,45 mg / 100 g), Nutella® (*0,60 mg / 100 g soit 7 cuillères à café), Barres chocolatées : Ex : Bounty® (0,26 mg / 1 barre), Snikers® (0,24 mg / 1 barre), KitKat® (0,13 mg / 1 paquet de 4 barres), Smarties® (0,1 mg / 1 paquet = 40 g), Twix® (*0,22 mg /1 paquet de 2 barres), Milka® barre chocolatée (*0,10 mg / 1 barre de 30 g), Desserts chocolat : Ex : Profiteroles au chocolat (0,18 mg / 100 g) • Pâtisseries, viennoiseries, gâteaux : pain d'épices (*0,5 mg / 50 g soit 2 tranches), céréales petit-déjeuner blé soufflé (0,33 mg / 60 g), gaufrettes noisettes Favorit® (*0,39 mg /100 g = 4 gaufrettes)	• Chocolat : noir (0,65 mg / 2 carrés), chocolat noir Côte d'Or® 70 % (*0,27 mg / 2 carrés) • Viennoiserie chocolat : Ex : pain au chocolat	• Chocolat : cacao Van Houten® (*4,81 mg / 100 g (le cacao peut être utilisé à raison de 10 g dans une préparation)
MATIÈRES GRASSES	• Toutes les huiles, beurre, margarine, crème fraîche			

(document établi par le CRMR Wilson, téléchargeable en ligne : https://www.crmrwilson.com/wp-content/uploads/2015/12/conseils-alimentaires-wilson-FR.pdf)

En cas de forme symptomatique, le traitement chélateur initial visera à obtenir dans un premier temps une déplétion de la surcharge cuprique de l'organisme (traitement d'attaque d'une durée en général de 6 à 24 mois) puis dans un second temps à prévenir la reconstitution d'une surcharge cuprique (traitement d'entretien à vie).

Lors de la phase initiale chélatrice, il est habituel de recommander au patient de suivre un régime pauvre en cuivre en évitant les aliments riches en cuivre tels que le chocolat noir, le foie, les crustacés, les champignons, les fruits secs, ou encore les noix et noisettes (**tableau 4**). Une attention particulière devra être portée aux compléments alimentaires oraux thérapeutiques parfois très riches en cuivre. Ce régime pourra être moins *stringent* lors de la phase d'entretien.

Les traitements pharmacologiques spécifiques

La **D-pénicillamine** est le traitement de référence (5). Il s'agit du chélateur le plus puissant mais également potentiellement le plus toxique. Ce traitement permet l'élimination du cuivre par voie urinaire. Il est indiqué en première intention pour le traitement des formes symptomatiques (hépatiques ou neurologiques). Il existe un risque d'aggravation clinique paradoxale lors des premières semaines de traitement notamment de l'atteinte neurologique. Pour cette raison, la dose doit être progressivement croissante, en débutant à 150 mg (chez enfant) et 300 mg chez l'adulte puis en augmentant toutes les semaines (voire tous les mois en cas d'atteinte neurologique). Son efficacité est jugée par la mesure de la cuprurie des 24 heures qui peut atteindre initialement des chiffres très élevés (habituellement >1 000 µg/j (16 µmol/j)) les premiers mois de traitement puis avec un objectif de cuprurie entre 200 et 500 µg/j (3 à 8 µmol/j) durant la phase de traitement d'entretien, et par le dosage du cuivre échangeable qui doit se normaliser (9,13,14). La cytolyse doit aussi régresser progressivement en six à douze mois après le début du traitement. La posologie en traitement d'attaque est habituellement chez l'adulte de 900 à 1 800 mg/j en 2 à 3 prises à prendre à distance des repas (30 minutes à 1 heure avant et 2 heures après) puis 600 à 1 500 mg/j pendant la phase d'entretien. Chez l'enfant, la posologie usuelle initiale est de 20 à 30 mg/kg/j (1 800 mg/j au maximum) en 2 à 4 prises puis de 10 à 20 mg/kg en traitement d'entretien. Durant le suivi, environ 30 % des patients doivent interrompre la D-pénicillamine en raison d'effets secondaires : réactions d'hypersensibilité, myélotoxicité, néphrotoxicité avec protéinurie isolée voire syndrome néphrotique, développement de maladies auto-immunes dont le lupus induit, lésions cutanéo-muqueuses (aphtose buccale, élastopathie).

La **trientine** a aussi des propriétés chélatrices du cuivre libre en augmentant son excrétion urinaire couplées à une diminution de l'absorption intestinale du cuivre. Il existe actuellement 2 formes de Trientine : TETA-2HCL (Cufence®), TETA-4HCL (Cuprior®) (5).

La dose recommandée de Cufence® 200 mg chez l'adulte varie de 800 à 1 600 mg/j (4 à 8 gélules) par jour fractionnée en 2 à 4 prises, et chez l'enfant, la dose est de 20 mg/kg/j (max de 1 500 mg/j) en 2 à 4 prises.

Concernant le Cuprior® 150 mg, la dose proposée chez l'adulte est de 450 mg à 1 050 mg par jour (3 à 7 comprimés pelliculés) fractionnée en 2 à 4 prises. Chez l'enfant de plus de cinq ans, la dose est généralement de 300 mg à 600 mg par jour (2 à 4 comprimés pelliculés) fractionnée en 2 à 4 prises.

La survenue d'effets indésirables liés à la Trientine est plus rare qu'avec la D-Pénicillamine : anémie sidéroblastique réversible en cas de forte dose (liée à la chélation du fer), cytopénies voire rare lupus induit. Des troubles digestifs (diarrhée/ constipation, douleurs abdominales) et cutanées (sécheresse cutanée, prurit intermittent) ont été décrits.

La trientine est un traitement de deuxième intention utilisé en cas de survenue d'effets indésirables à la D-pénicillamine ou aux sels de Zinc ou en cas d'échappement thérapeutique à l'une de ces molécules. Ce traitement peut également être utilisé en première intention en cas de contre-indication à la D-pénicillamine.

L'efficacité du traitement par sel de TETA est jugée sur l'élévation de la cuprurie des 24 heures (plus modeste que sous D-Pénicillamine) et par le dosage du cuivre échangeable qui doit se normaliser. Les transaminases doivent également se normaliser.

Les sels de zinc ont un mode d'action différents des chélateurs oraux : ils bloquent l'absorption intestinale du cuivre en induisant la synthèse d'une métallothionéine intestinale, qui a plus d'affinité pour le cuivre que pour le zinc et accroît son excrétion fécale. Dans le foie, ils induisent également la synthèse de métallothionéines fixant le cuivre et empêchant son passage dans le sang (5).

Le sel de Zinc le plus utilisé est le Wilzin®. La posologie habituelle chez l'adulte est de 150 mg/j en 3 prises à distance des repas. Chez l'enfant, la posologie dépend de l'âge et du poids et varie 25 mgx2/j (avant 6 ans) à 50 mgx3/j après 16 ans pour un poids de plus de 57 kg. En cas d'intolérance gastrique, survenant fréquemment lors la prise du matin, cette prise peut être retardée jusqu'au milieu de la matinée, entre le petit déjeuner et le déjeuner. Il est également possible de prendre Wilzin® avec un peu de protéines.

L'objectif à terme de ce traitement est d'obtenir une normalisation du cuivre échangeable et une diminution de la cuprurie/24 heures avec des seuils < 75-100 µg/j (< 1,2 à 1,6 µmol/j). Il s'agit du traitement de première intention des formes présymptomatiques. Il peut également être utilisé en 2e intention en cas d'intolérance ou d'échappement thérapeutique à la D-pénicillamine et à la Trientine.

La surveillance de l'efficacité des traitements est basée sur l'amélioration des signes cliniques de décompensation hépatique, des symptômes neurologiques (avec suivi de l'évolution du score UWDRS), des tests hépatiques et des fonctions de synthèse hépatique. En parallèle, la surveillance de la cuprurie/24 heures couplé au dosage du cuivre échangeable sera réalisé régulièrement. Les objectifs de cuprurie dépendent de la phase de traitement (initial *vs.* entretien) et du type de traitement (chélateurs *vs.* sels de zinc). Le suivi du cuivre échangeable représente également un outil intéressant pour le suivi de l'efficacité des traitements mais les seuils optimaux d'efficacité restent à déterminer.

La transplantation hépatique

La transplantation hépatique permet de corriger l'anomalie métabolique en rétablissant une excrétion biliaire par le greffon qui est porteur d'une ATPase 7B fonctionnelle. Les indications classiques de transplantation hépatique chez les patients présentant une MW sont l'hépatite fulminante révélant la MV ou compliquant un arrêt prolongé de traitement et la cirrhose décompensée ne répondant pas au traitement médical spécifique (le plus souvent chélateur) (**figure 2**) (15,16). En cas d'hépatite aigue sévère, la détermination du score NWI (New Wilson Index ou score

Figure 2 : Algorithme décisionnel en cas de maladie de Wilson avec défaillance hépatique (adapté d'après Ahmad *et al.*, Handbook of Clinical Neurology, 2017 (Chapitre 16 Liver transplantation for Wilson disease)

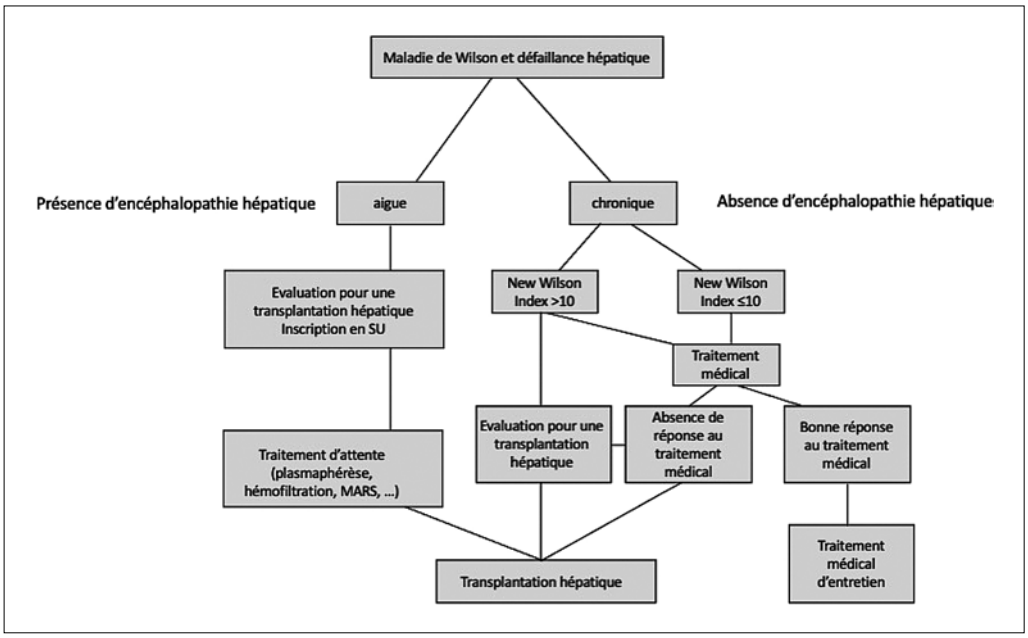


Tableau 5 : New Wilson Index. Un score >10 est associé avec un risque augmenté de mortalité

Score	Bilirubine (µmol/L)	INR	ASAT (UI/L)	GB (10^9/L)	Albumine (g/L)
0	0-100	0-1,29	0-100	0-6.7	>44
1	101-150	1,3-1,6	101-150	6,8-8,3	34-44
2	151-200	1,7-1,9	151-300	8,4-10,3	25-33
3	201-300	2,0-2,4	301-400	10,4-15,3	21-24
4	>300	>2,4	>400	>15,3	<21

de Nazer modifié) permet d'aider à la décision thérapeutique (**tableau 5**). Le NWI correspond à un score pronostique regroupant cinq variables (bilirubine totale, INR, ASAT, globules blancs, albuminémie) dont deux communes avec le MELD, développé initialement dans une cohorte pédiatrique (17). Un score supérieur à 10 est associé à un risque de mortalité accru mais n'est pas une contre-indication à l'instauration d'un traitement médical spécifique (en l'absence d'encéphalopathie hépatique) sous surveillance rapprochée stricte dans un centre de transplantation hépatique. Les indications de greffe pour carcinome hépatocellulaire, complication relativement rare chez les patients atteints de MW, suivent le score AFP. Le pronostic post-greffe immédiat et à long terme des patients atteints de MW est bon. Dans la cohorte française de 121 patients transplantés entre 1985 et 2009, les taux de survie des patients étaient à 89 % à 1 an et 87 % à 5, 10 et 20 ans. Les taux de survie des greffons étaient à 81 % à 1 an, 80 % à 5 ans, 79 % à 10 ans et 70 % à 20 ans (18). Le jeune âge des patients, l'absence de comorbidités, l'absence de récidive de la maladie initiale sur le greffon et la faible proportion de patients greffés pour un carcinome hépatocellulaire expliquent ces bons résultats. L'indication de greffe pour atteinte neurologique sévère ne répondant pas au traitement ou s'aggravant sous traitement ne fait pas l'objet d'un consensus international et reste débattue, bien que des données récentes rapportent des résultats intéressants (19). En France, cette indication est discutée au cas par cas entre le centre de transplantation et le centre de référence pour la maladie de Wilson.

Les traitements non spécifiques

Concernant les traitements non spécifiques de l'atteinte hépatique, les modalités de prise en charge de l'hypertension portale cliniquement significative s'appuient sur les recommandations de BAVENO VII. Une vaccination prophylactique contre le virus de l'hépatite A et l'hépatite B seront à proposer au patient ainsi qu'une vaccination prophylactique contre la grippe, la COVID et le pneumocoque en cas de cirrhose.

Concernant les traitements non spécifiques de l'atteinte neurologique, des traitement sont proposés au cas par cas pour la prise en charge des symptômes neuropsychiatriques : dystonie (anticholinergique, toxine botulique), tremblement (B-bloquant), mouvements choréiques (neuroleptique atypique), spasticité (baclofène), hypersalivation (anticholinergique, toxine botulique), syndrome dépressif (IRS, tricycliques), troubles psychotiques (neuroleptique atypique), épilepsie symptomatique (antiépileptiques). En parallèle une prise en charge paramédicale (kinésithérapie, ergothérapie, orthophoniste, psychologique, neuropsychologique) sera associée (5).

L'adhérence thérapeutique

L'adhérence est la clé du succès thérapeutique et représente un véritable défi chez les patients atteints d'une MW, souvent jeunes, parfois asymptomatiques, afin d'éviter la survenue d'une aggravation de l'atteinte existante ou l'apparition de nouveaux symptômes. Des études récentes rapportent des problèmes d'adhérence chez près d'un tiers des patients particulièrement en cas de formes hépatiques ou présymptomatiques (20).

Références

1. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet*. 2007;369(9559):397-408. doi:10.1016/S0140-6736(07)60196-2.
2. Lachaux A, Djebrani-Oussedik N, Habes D, *et al*. Maladie de Wilson : dix notions essentielles pour optimiser la prise en charge des patients. 2020;27:10.
3. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, *et al*. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int*. 2003;23(3):139-142. doi:10.1034/j.1600-0676.2003.00824.x
4. Członkowska A, Tarnacka B, Möller JC, *et al.* Unified Wilson's Disease Rating Scale - a proposal for the neurological scoring of Wilson's disease patients. *Neurol Neurochir Pol*. 2007;41(1):1-12.
5. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) maladie de Wilson. Published online November 8, 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds_wilson_texte_8nov21.pdf
6. El Balkhi S, Trocello JM, Poupon J, *et al.* Relative exchangeable copper: a new highly sensitive and highly specific biomarker for Wilson's disease diagnosis. *Clin Chim Acta*. 2011;412(23-24):2254-2260. doi:10.1016/j.cca.2011.08.019
7. Guillaud O, Brunet AS, Mallet I, *et al.* Relative exchangeable copper: A valuable tool for the diagnosis of Wilson disease. *Liver Int*. 2018;38(2):350-357. doi:10.1111/liv.13520
8. Sieniawska CE, Jung LC, Olufadi R, Walker V. Twenty-four-hour urinary trace element excretion: reference intervals and interpretive issues. *Ann Clin Biochem*. 2012;49(Pt 4):341-351. doi:10.1258/acb.2011.011179
9. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. 2012;56(3):671-685. doi:10.1016/j.jhep.2011.11.007
10. Ryan A, Nevitt SJ, Tuohy O, Cook P. Biomarkers for diagnosis of Wilson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(11). doi:10.1002/14651858.CD012267.pub2
11. Korman JD, Volenberg I, Balko J, *et al.* Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology*. 2008;48(4):1167-1174. doi:10.1002/hep.22446
12. Dusek P, Smolinski L, Redzia-Ogrodnik B, *et al*. Semiquantitative Scale for Assessing Brain MRI Abnormalities in Wilson Disease: A Validation Study. *Mov Disord*. 2020;35(6):994-1001. doi:10.1002/mds.28018
13. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, *et al.* Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(2):334-344. doi:10.1097/MPG.0000000000001787
14. Ngwanou DH, Couchonnal E, Parant F, *et al*. Long-Term Urinary Copper Excretion and Exchangeable copper in children with Wilson Disease under chelation therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Published online June 16, 2022. doi:10.1097/MPG.0000000000003531
15. Guillaud O. Insuffisance(s) hépatique(s) et maladie de Wilson. *Hépato-Gastro & Oncologie Digestive*. 2021;28(1):123-126. doi:10.1684/hpg.2020.2109
16. Ahmad A, Torrazza-Perez E, Schilsky ML. Liver transplantation for Wilson disease. *Handb Clin Neurol*. 2017;142:193-204. doi:10.1016/B978-0-444-63625-6.00016-1
17. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005;11(4):441-448. doi:10.1002/lt.20352
18. Guillaud O, Dumortier J, Sobesky R, *et al.* Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: experience in France. *J Hepatol*. 2014;60(3):579-589. doi:10.1016/j.jhep.2013.10.025

19. Poujois A, Sobesky R, Meissner WG, *et al.* Liver transplantation as a rescue therapy for severe neurologic forms of Wilson disease. *Neurology*. 2020;94(21):e2189-e2202. doi:10.1212/WNL.0000000000009474

20. Jacquelet E, Poujois A, Pheulpin MC, *et al.* Adherence to treatment, a challenge even in treatable metabolic rare diseases: A cross sectional study of Wilson's disease. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(6):1481-1488. doi:10.1002/jimd.12430

ABRÉVIATIONS

Maladie de Wilson (MW)

Unified Wilson Disease Rating Scale (UWDRS)

Ratio cuivre échangeable/cuivre total (REC)

Next Generation Sequencing (NGS)

New Wilson Index (NWI)

5

Les cinq points forts

- La maladie de Wilson est rare et se révèle habituellement avant 40 ans par des manifestations hépatiques et/ ou neuropsychiatriques. Elle doit cependant être évoquée devant toute anomalie hépatique aigue ou chronique inexpliquée quel que soit l'âge du patient.
- Le diagnostic est évoqué devant une augmentation du ratio cuivre échangeable/ cuivre total (REC) > 18,5 %, de la cuprurie des 24 heures, et une diminution de la céruloplasmine et de la cuprémie totale.
- Le diagnostic doit être confirmé par la mise en évidence d'une mutation du gène ATP7B sans retarder l'instauration d'un traitement.
- Le traitement pharmacologique de référence de première intention des formes symptomatiques est la D-pénicillamine, et les sels de zinc pour les formes présymptomatiques. La trientine est habituellement utilisée en 2e intention.
- Le cas index doit être adressé à un centre de référence qui organisera le dépistage familial indispensable.

Transplantation hépatique : quand y penser ?

Audrey COILLY

AP-HP Hôpital Paul Brousse, Centre Hépato-Biliaire, Université Paris-Saclay, UMR-S 1193, Villejuif F-94800, France
audrey.coilly@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les indications actuelles en France
- Savoir quand adresser une hépatite aiguë en centre de transplantation
- Savoir quand adresser une hépatite alcoolique symptomatique en centre de transplantation
- Savoir quand adresser un malade cirrhotique en centre de transplantation
- Connaître le bilan minimal pré-transplantation et les contre-indications à la transplantation

LIENS D'INTÉRÊT

Abbvie, Astellas, Gilead, Sandoz

MOTS-CLÉS

Transplantation hépatique ; Hépatite fulminante ; Cirrhose

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

Les indications de la transplantation hépatique (TH) ont considérablement évolué en quelques années (1). Poser l'indication d'une TH est souvent complexe puisque deux aspects entrent en ligne de compte au moment de la décision. Le premier aspect est le bénéfice individuel pour le patient, en termes de survie globale mais également de qualité de vie. Cet aspect respecte une logique habituelle aux décisions médicales. Le deuxième aspect est sociétal, particulier à l'univers de la TH puisque, compte tenu de la pénurie d'organes, seul un patient dont la survie globale à 5 ans est estimée entre 60 % et 70 % est candidat à la TH.

En France, un peu plus de 1 200 TH ont été réalisées en 2021, chiffre en diminution depuis la pandémie de Sars-CoV-2 (**figure 1**). On estime qu'il y a un seul donneur pour plus de deux receveurs. Face à ce constat, la sélection des candidats à la TH obéit à une obligation de résultats.

Si les deux indications les plus fréquentes sont le carcinome hépato-cellulaire et la cirrhose grave décompensée, il existe de nombreuses autres indications que l'hépato-gastro-entérologue doit connaître.

Chaque centre de TH valide l'indication et l'absence de contre-indication et est responsable de l'inscription d'un patient. L'accès à la TH se fait en fonction du score national Foie qui détermine la position sur la liste, tenue par l'Agence de Biomédecine (ABM) qui encadre l'activité nationale de prélèvement et de transplantation.

Quand adresser un patient ayant une cirrhose ?

Une TH doit être envisagée pour tous patients dont le pronostic vital est engagé dans l'année sans transplantation, ou s'il existe une atteinte majeure de sa qualité de vie. Une indication de TH peut être posée en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère ou en cas de complications graves malgré une prise en charge adaptée et maximale.

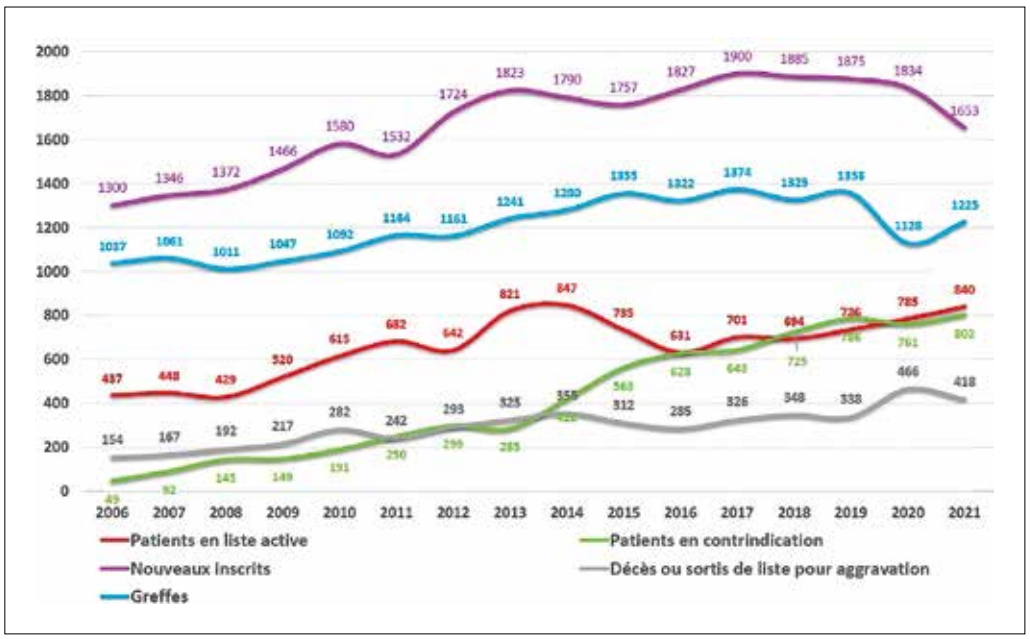
Quelle que soit la cause de la cirrhose, la TH n'est envisagée que si les complications de l'insuffisance hépato-cellulaire et/ ou de l'hypertension portale ne peuvent être contrôlées par d'autres traitements. La cirrhose grave ou décompensée représente 49 % des indications de TH en 2021 (**figure 2**).

Établir le pronostic de la cirrhose et poser l'indication de TH

Si certaines indications comme l'ascite réfractaire sont bien connues, il est parfois difficile pour le clinicien de poser l'in-

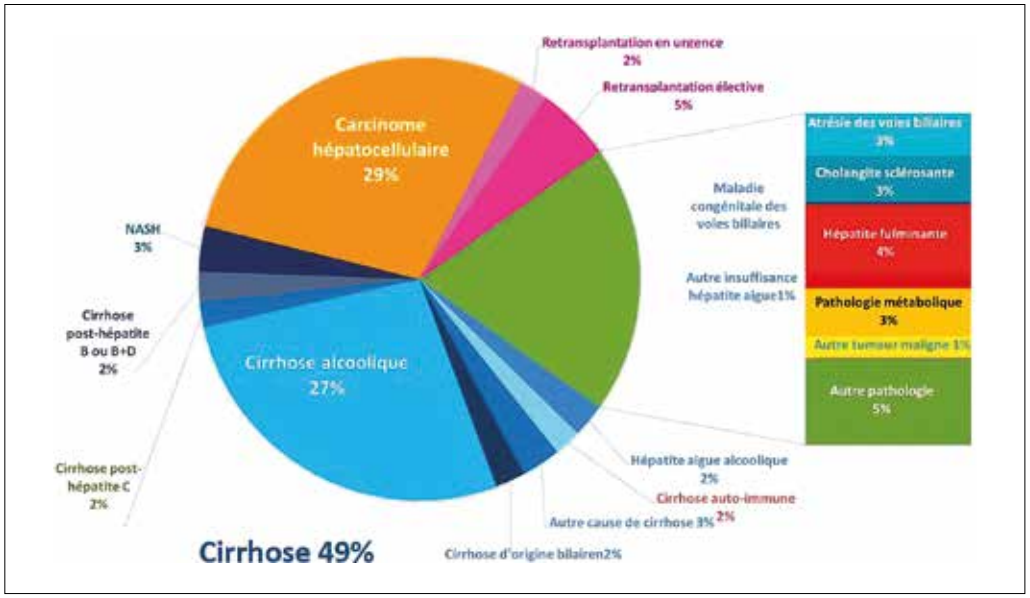
FMC HGE : Organisme certifié Qualiopi pour la catégorie "actions de formation"

Figure 1 : Évolution de l'activité de transplantation hépatique en France de 2006 à 2021



Source : Rapport annuel du groupe technique Foie de l'Agence de Biomédecine

Figure 2 : Indications de transplantation hépatique en France en 2021



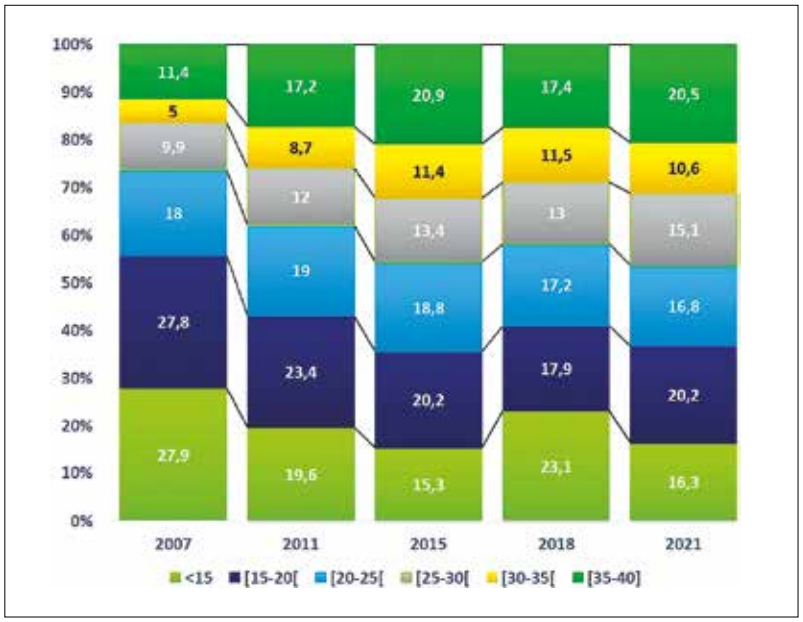
Source: Rapport annuel du groupe technique Foie de l'Agence de Biomédecine

dication en cas d'insuffisance hépatique. Cependant, l'apparition et la persistance d'un ictère, la baisse du taux de prothrombine en dessous de 50 % (ou un INR (International Normalized Ratio) > 1,5) à distance de toute décompensation infectieuse ou hémorragique doivent faire considérer la TH. La cinétique de l'évolution est une information importante dans la prise de décision. Si l'aggravation est rapide sans espoir de réversibilité après traitement de la cause, les patients doivent être adressés sans délai à un centre de TH.

Le score de Child-Pugh est un score largement validé et simple d'utilisation. Bien que comprenant deux variables subjectives, c'est un score souvent utilisé pour prédire la survie des patients cirrhotiques. Un patient ayant une cirrhose classée Child-Pugh C est un candidat potentiel à la TH.

Depuis plus de quinze ans, ce score est supplanté par le score de MELD (Model for End Stage Liver Disease) pour poser l'indication de TH et définir l'accès à la TH. C'est un score composite comprenant des variables objectives : la créatinine, la bilirubine et l'INR. Le score de MELD a été développé initialement pour déterminer le pronostic à court terme des patients candidats à un TIPS (shunt intrahépatique porto-systémique par voie transjugulaire) (2,3). Il s'est avéré être un score pronostique puissant de la mortalité à court terme. Les patients ayant un score de MELD ≤ 14 ont une mortalité liée à la TH supérieure à la mortalité liée à leur cirrhose à un an (4) Par conséquent, seuls les patients ayant un score de MELD supérieur ou égal à 15 sont candidats à la TH. Les variables utilisées dans ce score composite peuvent être soumises à variation interindividuelle ou modifiées par des traitements, notamment la créatininémie par les diurétiques et l'INR par la prise d'anticoagulants. Aussi, le MELD est un outil moins performant pour prédire la mortalité à moyen et long terme. Pour pallier cette limite, plusieurs scores dérivés ont été proposés dans la littérature en prenant en compte par exemple la natrémie (MELD-Na) ou encore l'albuminémie (MELD 3.0) (5,6). Un rapport récent de la base de données américaines UNOS (United Network for Organ Sharing) qui comprenait 44 388 patients inscrits sur liste de TH a révélé une augmentation de 30 % des taux de mortalité ou de retrait de liste pour aggravation chez les femmes par rapport aux hommes, après la mise en place du score de MELD (7). Ce déséquilibre entre les sexes pourrait s'expliquer par des concentrations sériques de créatinine plus faibles chez les femmes que chez les hommes, qui ne reflètent pas leur véritable fonction rénale. Une publication récente propose un nouveau score, le modèle d'équité entre les sexes pour l'allocation hépatique dit GEMA, en remplaçant la créatinine sérique par une estimation du débit de filtration

Figure 3 : Évolution du score de MELD à l'inscription des patients ayant une cirrhose isolée



Source : Rapport annuel du groupe technique Foie de l'Agence de Biomédecine

gломérulaire développé pour le cirrhotique dans les équations du MELD et du MELD-Na, et en réajustant leurs composantes. Dans cette étude, 12 à 15 % des patients seraient priorisés différemment, principalement des femmes (8).

Jusqu'en 2007, la position du patient sur liste d'attente de TH dépendait du temps d'attente. Actuellement, l'attribution des greffons se fait grâce à au score de MELD et sans tenir compte du temps d'attente sur liste pour les patients ayant une cirrhose isolée. Son utilisation a conduit pour la première fois dans l'histoire de la TH à une réduction de la mortalité sur liste d'attente en priorisant les patients les plus graves. Plus le score de MELD est élevé (capé à 40), plus l'accès à la transplantation est rapide car le MELD est le principal composant du score national Foie. Mais le système d'allocation actuel, basé sur le MELD s'essouffle et il devient difficile de transplanter des patients ayant des scores de MELD entre 20 et 30, bien que l'indication de TH soit formelle. En effet, les patients ayant un score de MELD ≥ 30 représentaient 16,4 % des inscrits en 2007 contre 31,1 % en 2021 (**figure 3**). Une réflexion sur l'évolution de notre système d'allocation devrait être menée dans les prochains mois.

Les exceptions au MELD

Si le score de MELD est un bon prédicteur de la mortalité à court terme, il ne prend pas en compte certaines complications de la maladie hépatique qui menacent le pronostic vital des patients comme l'hémorragie digestive, l'ascite ou l'hydrothorax réfractaire ou incontrôlée, le syndrome hépatopulmonaire ou encore l'angiocholite à répétition (9). Or, ces complications, communément qualifiées d'exception au MELD, peuvent survenir alors même que le score de MELD est bas, voire inférieur à 15 (**tableau 1**). L'indication à la TH repose sur l'absence d'autre possibilité thérapeutique, médicamenteuse ou TIPS pour certaines.

L'accès à la transplantation se fait grâce à l'attribution de points supplémentaires après acceptation de deux experts auprès de l'ABM, pour faire concurrence au MELD élevé. En 2021, 62 % et 84 % des patients ayant une indication de TH *via* cette composante avaient un MELD < 15 ou < 20, respectivement. Les experts déterminent en fonction de l'indication et du cas présenté, le nombre de points attribués, 650 ou 800 points sur les 1 000 maximum du score national Foie et le délai pour obtenir ces points, immédiatement (appelé J0), à 3 mois ou 6 mois. Une réévaluation des critères permettant d'obtenir cette composante a été menée en 2022 sous l'égide des sociétés savantes AFEF et ACHBT et en cours de finalisation. En effet, le nombre de demande d'expertise est en augmentation constante, témoignant de l'insuffisance du seul MELD pour permettre l'accès à la TH et représente environ un tiers des candidats.

MELD élevé et ACLF

L'attribution prioritaires des greffons selon le score MELD a conduit à la TH de patients ayant des maladies de plus en plus sévères. La proportion de candidats ayant un MELD au-delà de 35, est passée de 11 % en 2007 à 20 % en 2021 en France (**figure 3**). Les patients qui ont les scores MELD les plus élevés sont ceux qui tirent le plus grand bénéfice de la TH et cette stratégie a permis de diminuer le risque de décès en attente de TH, sans pour autant altérer les résultats de la TH. Cependant, le bénéfice est moins certains pour les scores MELD les plus élevés (au-delà de 40) ou lorsqu'il existe d'autres défaillances d'organes. L'ACLF (Acute-on-Chronic Liver Failure) est une entité définie par une dégradation très brutale de la fonction hépatique ne s'accompagnant pas obligatoirement d'une augmentation du score MELD et associée à une défaillance multiviscérale. Elle est classée en trois stades de sévérité croissante selon le nombre et le type de défaillance d'organes calculés par le CLIF-SOFA, variante du score pronostique SOFA dont les variables habituelles ont été remplacées pour tenir compte de l'atteinte hépatique. Cette nouvelle nomenclature a permis de mieux définir le pronostic de ces classes qui étaient avant cela regroupées dans les études. L'influence de l'ACLF sur les résultats de la TH est de plus en plus étudiée, en particulier pour les patients les plus graves ayant une ACLF de grade 3. Même si les données sont contrastées, un certain nombre de patients transplantés au stade d'une ACLF 3 ont un pronostic similaire aux patients transplantés sans ACLF (10). Cela nécessite une prise en charge experte et de bien établir la fenêtre de transplantabilité de ces patients, en particulier bien évaluer l'atteinte pulmonaire et le risque infectieux (11). Malgré ces résultats, l'accès à la TH pour ces patients, le plus souvent en réanimation, est inégal (12). Plusieurs études s'intéressent à la sélection des candidats en ACLF 3 sans qu'un consensus soit clairement établi.

Indications selon la cause

L'indication de TH est à poser au moment le plus propice afin de limiter les greffes en excès lorsqu'une amélioration est possible tout en limitant le risque de décès sans TH. L'histoire naturelle des hépatopathies chroniques est différente selon chaque étiologie. Ainsi, lorsqu'un patient est admis pour une première décompensation, l'attitude sera de proposer d'emblée une TH ou d'attendre selon la possibilité de contrôle de la cause.

Tableau 1 : Exceptions au score MELD

Indications	Conditions	Délais accordés
Ascite réfractaire	MELD < 15 Et Natrémie < 130 mmol/L et/ou âge > 60 ans et/ou TIPS contre-indiqué et/ou infection du liquide d'ascite	6 mois
	Hydrothorax hypoxémiant	3 mois
Encéphalopathie hépatique	MELD < 15 Et au moins un épisode de grade 3 ou 4 et hospitalisation prolongée ou répétée	6 mois
	Signes focaux ou syndrome extra-pyramidal	3 mois
Hémorragies digestives récidivantes	MELD < 15 Et échec des autres traitements	Avis d'expert au cas par cas
Hypertension porto-pulmonaire		Avis d'expert au cas par cas
Syndrome hépato-pulmonaire	PaO2<60mmHg	3 mois
Prurit réfractaire	Echec des traitements médicamenteux (anti-histaminiques, rifampicine, sertraline) et/ou épuration extra-hépatique	Avis d'expert au cas par cas
Angiocholites récidivantes	Atteinte biliaire non accessible à un traitement conservateur et au moins 2 épisodes de bactériémies documentées en 6 mois et/ou un épisode de sepsis sévère (abcès, endocardite, ostéomyélite, méningite)	6 mois
	Episode de choc septique, infection à germes multirésistants ou retransplantation	0 mois
Carcinome hépatocellulaire	MELD < 15, score AFP ≤ 2 Plus d'un nodule ou tumeur > 2cm avec traitement d'attente contre-indiqué	9 mois
Cholangiocarcinome hilaire	Après traitement néoadjuvant et laparotomie éliminant une tumeur résiduelle	0 mois
Hémangioendothéliome épithélioïde		Avis d'expert au cas par cas
Métastases hépatiques de tumeur endocrine		Avis d'expert au cas par cas
Polykystose hépatique	Ascite et/ou restriction alimentaire sans dénutrition objective	6 mois
	Dénutrition objective	3 mois
Maladie de rendu-Osler	Insuffisance cardiaque droite à haut débit (augmentation des pressions de remplissage et/ou Pcap>15mmHg et PAPd>25mmHg)	3 mois
	Lésions biliaires ischémiques diffuses responsables d'angiocholites ou d'abcès hépatiques	0 mois
Neuropathie amyloïde	Atteinte sensitive isolée	12 mois
	Atteinte motrice et/ou dysautonomie associée	6 mois
	Atteinte motrice d'évolution rapide (marche avec une canne) et/ou atteinte digestive avec dénutrition et altération de l'état général	3 mois

Les indications selon la cause de l'hépatopathie chronique évoluent dans le temps. Si la cirrhose liée à l'alcool demeure la première cause de TH en France (27 % des indications en 2021), certaines indications sont en net recul comme les hépatites virales, en particulier l'hépatite virale C grâce aux traitement antiviraux directs, et d'autres émergent comme l'hépatite alcoolique (HA) ou la stéatohépatite métabolique.

Alcool

Les patients ayant une maladie du foie liée à l'alcool et candidats à la TH ont souvent accès à la TH grâce à un score MELD élevé. L'arrêt durable de la consommation d'alcool est indispensable, mais reste un sujet de controverse. L'argument médical est de loin le plus robuste : l'abstinence permet une amélioration des fonctions hépatiques, qui se produit principalement dans les 3 premiers mois. À la fameuse mais controversée « règle des six mois », on préfère dorénavant une évaluation psycho-sociale, adossée à une évaluation addictologique. En effet, le niveau de preuve de cette règle des six mois comme seul critère prédictif de la rechute est faible (13). Cette évaluation vise à écarter les rechuteurs massifs qui, dans les études récentes, ont une mortalité augmentée, par maladies cardio-vasculaires, néoplasies ou pathologies du greffon.

Un cas particulier est celui de l'HA. Les travaux français, menés par l'équipe de Lille, ont permis de définir une catégorie de patients à haut risque de mortalité précoce et de positionner la TH dans leur prise en charge (14). Ainsi, les patients ayant un échec au traitement médical dont les corticoïdes (défini par un score de Lille ≤ 0,45) doivent être évalués selon les critères suivants : consensus du personnel paramédical et médical et notamment des addictologues en faveur du projet de transplantation, absence de comorbidité, intégration sociale et soutien familial. Si le bénéfice en termes de survie est indiscutable, une étude récente comparative entre les patients transplantés dans cette indication et des patients cirrhotiques sevrés depuis plus de 6 mois a montré un risque de rechute massive plus importante dans le groupe HA à deux ans (15).

Malgré cela, il existe encore une opinion publique plutôt défavorable à prioriser ces patients ayant une maladie auto-infligée, qui engendre une réticence à ce programme y compris parmi les soignants. Finalement, le nombre de patients transplantés pour HA reste faible même s'il augmente, passant de 20 (1,1 %) en 2018 à 41 (2,5 %) en 2021. Le renforcement du suivi addictologique pré et post transplantation est une clef de la réussite chez ces patients.

Virus

Les hépatites virales B ou C représentent chacune 2 % de l'activité de TH en 2021. Il faut rappeler qu'avant les antiviraux directs traitant l'hépatite C, cette indication représentait près de 20 % des indications en France. En cas d'hépatite B ou C chronique, l'indication doit être posée si des critères de TH existent alors que le candidat est contrôlé sur le plan virologique par antiviral B ou guéri de l'hépatite C.

Il est parfois difficile de poser l'indication du traitement antiviral lorsque l'infection est découverte au stade de cirrhose grave. Un traitement antiviral B doit toujours être prescrit quelle que soit la gravité de la cirrhose et permet une amélioration de certains patients et aussi de diminuer la charge virale avant la TH pour limiter le risque de récidive (16). Le traitement de l'hépatite C doit être décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire et avec le centre de TH. Chez les patients ayant un score de MELD > 20, le bénéfice du traitement avant TH est incertain compte tenu d'améliorations partielles qui desservent les patients en termes d'accès à la TH, d'effets indésirables rares mais graves, plus fréquents dans cette population. À l'exception de ces patients, la tendance actuelle est de traiter et guérir l'hépatite C avant la TH pour éviter la récidive sur le greffon (16).

L'accès à la TH de ces patients peut être facilité par l'acceptation de greffons dérogatoires avec des résultats similaires aux autres greffons. Les donneurs ayant une sérologie anti-HBc+ peuvent être attribués à tout receveur mais ceux ayant un antigène HBs positif avant la greffe sont à privilégier puisqu'ils devront recevoir un traitement préventif de la récidive virale B. Les greffons de donneurs ayant une sérologie positive pour l'hépatite C ne peuvent être attribués qu'aux receveurs ayant une sérologie également positive et qui ont consenti. Certains pays acceptent que ces greffons soient attribués à tout receveur mais la loi en France l'interdit même si un groupe de réflexion à l'ABM va émettre des recommandations pour faire évoluer cette réglementation.

Maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes représentent un groupe d'indications rares de TH. En 2021, la cholangite sclérosante primitive, l'hépatite auto-immune (HAI) et la cholangite biliaire primitive représentaient respectivement 3 %, 2 % et 1 % de l'activité de TH.

Pour les maladies cholestatiques, des critères propres existent et la majorité des patients sont transplantés pour des exceptions au MELD (angiocholites, prurit réfractaire). Une bilirubine ≥ 100 µmol/L est un critère de TH mais tout patient ne répondant pas au traitement médical devrait être adressé au centre de TH pour évaluation.

Pour l'HAI parvenue aux stades de cirrhose, il n'y a pas de critère spécifique si le traitement immunosuppresseur est un échec. Il doit cependant être tenté. Seules les formes aiguës ou subaiguës constituent une exception. Les corticoïdes sont controversés dans les formes les plus sévères, d'emblée fulminante. Dans un travail multicentrique français, SURFASA, un score a été établi pour prédire la réponse des patients ayant une forme d'emblée sévère traités par corticoïdes tenant compte de l'INR, de la bilirubine et de l'évolution sous traitement (17). Ce score devrait être validé prochainement dans un travail prospectif multicentrique français.

Stéatohépatite métabolique

La stéatohépatite métabolique isolée est une indication très minoritaire en France, contrairement à d'autres pays occidentaux comme les États-Unis. Cette indication est enregistrée dans le thésaurus de l'ABM depuis 2018. En 2021, elle représentait seulement 3,3 % de l'activité de TH. En revanche, 25 % des inscrits ont une stéatohépatite métabolique, associée à une autre maladie hépatique (carcinome hépatocellulaire, cirrhose liée à l'alcool). Ce chiffre est en augmentation et 13 % des inscrits en 2021 avaient une stéatohépatite métabolique.

Il n'y a pas de particularité pour poser l'indication de transplantation dans cette indication mais les possibilités thérapeutiques pour améliorer la maladie en attente de TH sont quasi-nulles, au stade de cirrhose grave. La chirurgie bariatrique doit être proposée lorsqu'elle est indiquée et possible mais l'hypertension portale et/ ou l'insuffisance hépato-cellulaire la contre-indique le plus souvent en attente de TH (18). Cependant, elle doit être proposée après TH, pour éviter la récidive de la maladie initiale sur le greffon.

Quand adresser un patient ayant une tumeur hépatique ?

Le carcinome hépatocellulaire

La TH demeure un traitement de choix du CHC puisqu'elle permet une prise en charge curative sur le plan oncologique mais également concernant la cirrhose sous-jacente. Si un candidat peut bénéficier en première intention d'un traitement curatif autre que la TH (résection ou thermo-ablation), celui-ci doit être privilégié pour réaffecter des greffons à d'autres indications plus prioritaires. Ainsi, un nodule unique de moins de 1 cm ne constitue pas à lui une indication de TH.

Tableau 2 : Score AFP pour allocation du carcinome hépatocellulaire

	Points
Diamètre (cm) ≤ 3 3-6 > 6	 0 1 4
Nombre de nodules 1-3 ≥ 4	 0 2
AFP (µg/l) ≤ 100 100-1000 > 1000	 0 2 3

Il existe cependant des limites liées au risque de récidive sur le greffon. C'est pourquoi, les règles de transplantabilité en cas de CHC sont guidées par la nécessité d'obtenir une survie à 5 ans identique aux patients transplantés pour d'autres indications ainsi qu'un taux de récidive inférieur à 15 %.

Plusieurs critères de transplantation pour CHC ont été établis au cours du temps, dont les critères de Milan qui restent les critères les plus utilisés dans le monde. En France, depuis 2013, la sélection des patients est faite grâce au score alphafœtoprotéine (AFP) qui regroupe le nombre de nodule, leur taille et le taux d'alphafœtoprotéine (**tableau 2**). Les patients ayant un score AFP ≤ 2 sont à faible risque de récidive de CHC associée à une survie de 70 % à 5 ans de la TH. En revanche, les patients ayant un score supérieur à 2 ont un risque de récidive de 51 % à 5 ans associée à une survie globale d'environ 48 % à 5 ans (19) C'est pourquoi seuls les patients atteints d'un CHC avec un score AFP ≤ 2 peuvent être candidats à une TH. Le score AFP a été validé dans une cohorte sud-américaine et une cohorte italienne de plus de 500 patients (20,21).

Les patients ayant initialement un score AFP > 2 peuvent devenir éligibles à une TH en cas d'efficacité d'un traitement d'attente (*down-staging* en anglais) qui permettrait un score AFP ≤ 2 après traitement et maintenu pendant 3 mois.

L'accès à la TH des patients inscrits pour CHC a été revu en 2015 afin de prioriser les patients les plus malades dans les bonnes indications et de retarder l'accès à la TH des patients qui ont des tumeurs contrôlées par un traitement à visée curative. Ainsi, pour un CHC traité par un traitement curatif et sans récidive, l'accès à la TH est conditionné par le score MELD. En cas de récidive (à plus de six mois) toujours dans le score AFP, il a été proposé un accès accéléré à la transplantation en 6 mois à partir de la date de la récidive. Pour les patients qui ne sont pas dans ces critères de sélection, on reste sur un traitement d'attente dans la composante score national Foie CHC, c'est-à-dire que le candidat gagnera des points sur liste en fonction du temps. Si le traitement d'attente est impossible et si le patient a un MELD inférieur à 15, il existe une « composante expert » spécifique pour un accès à la TH en neuf mois.

Le carcinome hépato-cellulaire (CHC) est devenu la première indication de TH en 2014. Cette indication concerne 32 % des inscrits en 2021. Depuis 2018, on observe cependant une diminution de cette indication, probablement liée au progrès extraordinaire observée dans le traitement du CHC. Il est probable que les indications de la TH pour CHC vont être complètement modifiées dans les années futures avec l'essor des traitements médicaux (immunothérapie) et radiologiques (radio-embolisation) qui seuls ou combinés permettent d'obtenir une rémission chez certains patients. La place de la TH dans ce groupe de malades reste à définir. En attendant ces données, la TH doit être réalisée chez des patients ayant les critères du score AFP et traités par immunothérapie malgré un surrisque de rejet induit par ces traitements, qui pourrait concerner jusqu'à un tiers des patients (22,23). Un délai compris entre 1 à 6 mois après l'arrêt de l'immunothérapie pour réaliser la TH est aujourd'hui proposé, sans faire le consensus et sans niveau de preuve, en fonction du degré d'urgence de la TH.

Le cholangiocarcinome

Deux types de cholangiocarcinome constituent des indications potentielles de TH : cholangiocarcinome intrahépatique (CCI) et péri-hilaire (CPH). Il s'agit d'indications rares représentant moins de 1 % de l'activité de TH (24).

Le CCI est le cancer du foie le plus fréquent après le CHC avec une incidence en constante augmentation. Selon les dernières recommandations européennes, la TH pour le CCI n'est actuellement pas recommandée devant une survie globale à 5 ans inférieure à celle obtenue dans les autres indications de transplantation. Cependant les données disponibles sont très discordantes. Une sélection stricte des candidats à la transplantation pourrait permettre d'obtenir un taux de survie à 5 ans satisfaisant. Une étude récente a montré qu'en cas de CCI de petite taille (< 5 cm) non résécable sur cirrhose, la TH pouvait être une stratégie curative avec une survie globale allant jusqu'à 69 % à 5 ans de la transplantation (25,26).

Concernant le CPH, la résection est le traitement de référence. Chez des patients jeunes (< 50 ans) atteints d'un CPH non résécable, la TH peut être discutée après mise en place d'un traitement néoadjuvant. L'étude menée par l'équipe de la Mayo Clinic a montré qu'une sélection rigoureuse des patients permettait d'obtenir après TH un taux de survie à 5 ans de 73 %. Une étude plus récente reprenant les cas au niveau international montre une survie sans récidive de 62 % à 5 ans (27). En France, la TH est actuellement validée dans le traitement du CPH non résécable dans le cadre du protocole de la Mayo Clinic. Ces patients font l'objet d'une priorisation sur liste d'attente après avis d'expert lorsqu'ils remplissent les critères.

Les autres tumeurs

L'ensemble des tumeurs malignes hors CHC et cholangiocarcinome représente 1,3 % de l'activité de TH en France. Les indications sont donc exceptionnelles et la transplantabilité repose sur un avis expert entre l'oncologue et l'équipe de TH. Dans de rares cas, la TH peut être indiquée en cas de métastases hépatiques non résécables de tumeurs d'évolution lente. C'est par exemple le cas pour les métastases hépatiques des tumeurs neuroendocrines ou de tumeurs vasculaires comme l'hémangiopéricytome ou l'hémangiome endothélial épithélioïde (28).

Certaines séries rapportent l'intérêt de la TH pour des patients très sélectionnés ayant des métastases de cancer colorectal non résécables et dont la maladie résiduelle n'est qu'hépa-

tique (29,30). Une étude randomisée multicentrique française (TRANSMET) est en cours, dont les inclusions sont terminées, pour valider cette indication.

Enfin, certaines tumeurs bénignes peuvent conduire à la TH lorsqu'elles menacent le pronostic vital ou provoquent une gêne qui altère considérablement la qualité de vie et qu'un autre traitement n'est pas envisageable (par exemple, hémangiome géant, polyadénomatose). La décision doit se faire au cas par cas.

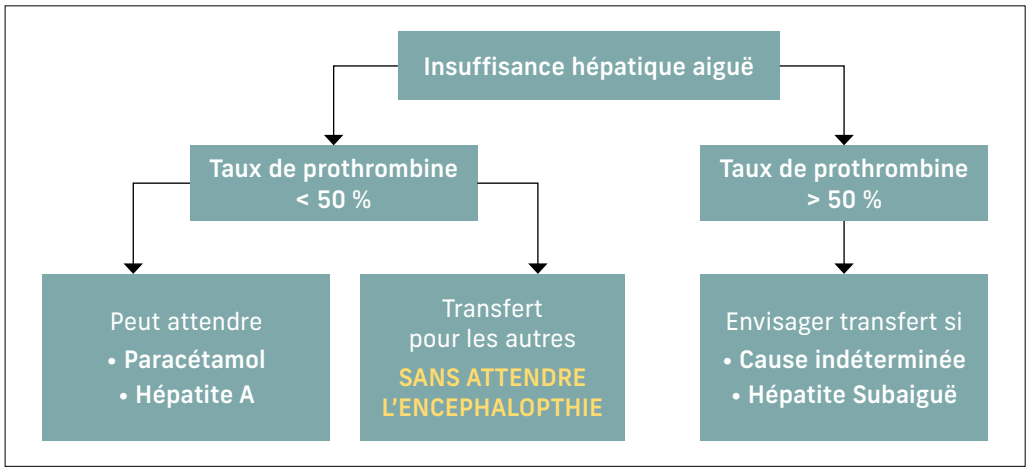
Quand adresser un patient ayant une hépatite aiguë ?

L'hépatique aiguë est une maladie du foie conduisant à la destruction des hépatocytes dont la principale complication est l'insuffisance hépatite aiguë caractérisée par une altération brutale des fonctions hépatiques. Elle survient sur un foie antérieurement sain. L'évolution peut être marquée par une aggravation et l'apparition d'une encéphalopathie hépatique, désignée sous le terme d'insuffisance hépatique aiguë grave ou « acute liver failure » en anglais. Le pronostic vital est alors engagé à court terme en raison, d'une part, de la survenue d'un œdème cérébral avec une hypertension intracrânienne et, d'autre part, du développement d'une défaillance multiviscérale associant une défaillance circulatoire, une insuffisance rénale aiguë et parfois une défaillance respiratoire. Cependant, quel que soit le stade de gravité, l'évolution spon-

Tableau 3 : Causes d'insuffisance hépato-cellulaire aiguë et outils diagnostiques

CAUSES D'IHA	DIAGNOSTIC
Causes fréquentes	**1e intention**
Virus	
Virus de l'hépatite A (VHA)	IgM VHA
Virus de l'hépatite B (VHB)	AgHBs, IgM anti-HBc puis PCR VHB en 2e intention
Paracétamol	Anamnèse, Paracétamolémie
Toxiques/Autres médicaments	Anamnèse, Dosage
Indéterminée	
Causes rares	**2e intention**
Virus	
Virus de l'hépatite E (VHE)	IgM anti-VHE, PCR VHE
Virus du groupe Herpès (HSV, VZV, CMV, EBV)	PCR
Parvovirus B19	PCR Parvovirus B19
Leptospirose	Test de microagglutination
Maladie de Wilson	Cuprémie, cuprurie, céruloplasmine, cuivre échangeable
Hépatite auto-immune	Hypergammaglobulinémie, Auto-anticorps (FAN, antimuscles lisses, anti-LKM1), infiltrat plasmocytaire à l'histologie
Hépatite hypoxique	Anamnèse, cytolyse importante (ASAT>>ALAT), recherche d'une cause cardiaque ou hémodynamique
Coup de chaleur	Anamnèse
Intoxication aux champignons	Anamnèse, recherche de la toxine pour l'amanite phalloïde
Budd-Chiari aigu	Thrombose des veines sus-hépatiques, ascite, à l'échographie-doppler ou tomodensitométrie.
HELLP syndrome	Thrombopénie, cytolyse, hémolyse, CIVD, insuffisance rénale
Stéatose aiguë gravidique	3e trimestre de la grossesse
Syndrome de Reye	Stéatose microvésiculaire à l'histologie
Infiltration néoplasique	Infiltration néoplasique à l'histologie

Figure 4 : Quand adresser le patient au centre de transplantation ?



tanément favorable est possible grâce à la régénération hépatique et le foie peut guérir *ad integrum*. Les causes sont nombreuses. L'objectif de la prise en charge est d'identifier les patients dont les chances d'amélioration spontanée sont faibles et qui doivent être adressés sans délai vers un centre de TH. Des recommandations, communes à la SFAR et l'AFEF, sur la prise en charge en soins critiques de l'insuffisance hépatique aiguë ont été publiés en 2018 (31).

Les critères de gravité d'une hépatite aiguë

Les facteurs pronostiques d'une hépatite aiguë sont bien identifiés (32). Ils comprennent :

- le degré d'altération des fonctions hépatiques, principalement évalué par les facteurs de la coagulation et/ ou l'INR ;
- la cause (**tableau 3**) ;
- la présence d'une maladie hépatique sous-jacente ou de comorbidités ;
- la rapidité d'installation de la maladie : plus l'installation est lente, moins bon est le pronostic.

Ainsi, les insuffisances hépatiques aiguës liées au paracétamol sont associées à une diminution brutale des facteurs de coagulation, quelques jours après l'intoxication et il s'agit d'une des causes pour laquelle le risque d'être transplanté est le plus faible. Au contraire, pour les causes dont l'évolution est subaiguë lorsque l'intervalle entre l'apparition de l'ictère et l'apparition de l'encéphalopathie est de plus de deux semaines (hépatites médicamenteuses immuno-allergiques et de cause indéterminée), le pronostic est moins bon.

Quand transférer un patient dans un centre de TH

Il ne faut pas attendre que la TH soit requise pour transférer les patients. Le délai nécessaire pour l'évaluation accélérée par le centre de TH ainsi que l'obtention d'un donneur compatible peut être long et aléatoire. Cependant, les patients ayant une hépatite aiguë sévère ont un accès prioritaire au niveau national, dit super-urgence. Lorsque l'indication est validée et en l'absence de contre-indication, le centre va demander l'accord d'un expert de l'ABM. Le receveur sera alors placé tout en haut de la liste correspondant à son groupe sanguin. La probabilité pour qu'un receveur inscrit en super-urgence reçoive un greffon dans les premières 48 heures est supérieure à 80 %. Malgré cela, le transfert d'un candidat potentiel doit être anticipé, le seul risque étant celui d'un transfert superflu pour un patient qui finalement s'améliorerait après le transfert.

Il est généralement recommandé de transférer un patient atteint d'insuffisance hépatique aiguë sévère lorsque le taux de prothrombine et/ ou le facteur V sont inférieurs à 50 %. Cependant, ceci n'est pas un dogme et le moment de transfert idéal peut varier selon les facteurs pronostiques cités dans le paragraphe 4.1. Le transfert peut être différé pour les causes associées à un bon pronostic comme l'intoxication par le paracétamol ou l'hépatite aiguë A à condition d'une surveillance étroite. À l'inverse, le transfert peut être anticipé s'il s'agit d'une cause associée à un mauvais pronostic comme les hépatites subaiguës et sans attendre bien sûr l'apparition de l'encéphalopathie. Dans tous les cas, il faut anticiper et prendre contact avec le centre de TH pour décider conjointement du moment optimal pour le transfert.

Critères de TH pour hépatite aiguë

La TH est la seule option chez les patients dont l'insuffisance hépatique ne s'améliore pas spontanément et qui développent des complications extrahépatiques (œdème cérébral et/ ou défaillance multiviscérale) menaçant le pronostic vital à très court terme. En 2021, cela représentait 4,9 % des nouveaux inscrits en TH.

Les critères de TH ont été développés pour déterminer le meilleur compromis entre transplanter sans délai pour corriger l'insuffisance hépatique et ne pas transplanter par excès des patients qui seraient améliorés afin d'éviter les TH inutiles.

Les critères les plus utilisés sont les critères de Clichy-Villejuif et les critères du King's College Hospital (33). Malgré la large utilisation de ces critères, on estime qu'entre 10 et 20 % des patients sont peut-être transplantés alors qu'ils auraient pu s'améliorer (33). Les critères de Clichy-Villejuif tiennent compte de l'âge, du facteur V et l'encéphalopathie hépatique. Développés à partir d'une cohorte d'hépatite B fulminante, ils ne sont pas adaptés pour certaines causes comme les hépatites subaiguës. Les critères du King's College Hospital dépendent de la cause avec des critères spécifiques pour le paracétamol, logique aux vues du meilleur pronostic. Il s'agit de scores plus complexes prenant en compte les autres défaillances que celle du foie.

D'autres critères ont été établis dans la littérature, spécifiques d'une cause comme pour l'hépatite A ou encore l'intoxication aiguë aux champignons (34,35). (34, 35.

Les indications particulières

Liées à une maladie génétique

Certaines maladies génétiques représentent une indication de TH sans hépatopathie chronique.

La neuropathie amyloïde familiale est une maladie héréditaire autosomique dominante caractérisée par la production hépatique d'une protéine modifiée : la transthyrétine. Cette mutation va conduire à des dépôts amyloïdes au niveau du système nerveux, du cœur ou encore du rein. Cette accumulation conduit à une altération fonctionnelle et menace le pronostic vital des patients. La prise en charge thérapeutique a grandement évolué ces dernières années avec l'apparition de nouvelles thérapeutiques telles que le tafamidis ou le patisiran (acide ribonucléique interférent) (36). En cas d'échec, la TH doit être envisagée pour arrêter la progression de la maladie. L'accès à la transplantation se fait sur avis d'expert.

La polykystose rénale dominante s'accompagne le plus souvent d'une polykystose hépatique. Cette polykystose hépatique est à l'origine d'une hépatomégalie pouvant conduire à une gêne fonctionnelle par compression allant jusqu'à la dénutrition. Une TH peut être indiquée en cas de gêne majeure ou de dénutrition ou de forme symptomatique en cas de greffe rénale indiquée (37).

La maladie de Rendu-Osler est liée à une dérégulation de l'angiogenèse conduisant à des dilatations artérioveineuses qui se traduisent par des épistaxis à répétition, des télangiectasies cutanées ou muqueuses et des malformations artérioveineuses viscérales (MAV) systémiques. Les MAV hépatiques peuvent être responsables de d'ischémie biliaire, d'encépha-

lopathie mais aussi d'un hyper-débit cardiaque conduisant à une insuffisance cardiaque pouvant faire indiquer une TH. Le bevacizumab a montré son efficacité dans la diminution du débit cardiaque dans une étude de phase II (38). Néanmoins, la durée de l'effet de ce traitement et la possibilité de le renouveler restent indéterminées. L'indication d'une TH doit être posée le plus précocement possible et le bevacizumab ne doit être proposé qu'en traitement d'attente (39).

D'autres maladies génétiques peuvent conduire à une indication de TH qui sera discutée au cas par cas.

Liées à une maladie vasculaire

Le syndrome de Budd-Chiari est lié à la thrombose des veines sus-hépatiques. Dans sa forme suraiguë, il conduit à une cytolyse majeure et une insuffisance hépato-cellulaire. Dans sa forme chronique, les symptômes peuvent mimer une cirrhose. Une anticoagulation efficace est proposée de même qu'un traitement de la maladie thromboembolique sous-jacente. En cas d'échec, un TIPS ou une anastomose porto-cave chirurgicale doivent être envisagés. En l'absence d'amélioration des symptômes ou en cas de contre-indication, la TH est la seule option thérapeutique (40).

De nombreuses autres maladies vasculaires du foie peuvent conduire à la TH, le plus souvent pour une hypertension portale non contrôlée par les traitements médicaux et/ ou radiologiques.

La retransplantation

Les principales indications de re-TH en France sont représentées par les thromboses de l'artère hépatique, la non-fonction primaire du greffon et la récidive de la maladie initiale sur le greffon. Un quart des re-TH ont lieu durant les deux premières semaines et la moitié dans les 6 premiers mois. La re-TH urgente représente 2 % tandis que la re-TH élective concerne 5 % des nouveaux inscrits de 2021, stable dans le temps et ce, malgré une diminution des indications de re-TH pour récidive de l'hépatite C sur le greffon. L'indication doit être posée par une équipe experte car le score MELD a une moins bonne prédiction de la mortalité dans cette indication et les résultats sont moins bons que pour une première greffe avec une réduction de 20 % de la survie (41). Cependant, il existe une priorisation de l'accès à la TH pour ces patients.

Comment évaluer un patient candidat à la transplantation ?

L'évaluation d'un candidat à la TH consiste à valider l'indication de TH et éliminer les contre-indications. En dehors de la super-urgence, cette évaluation peut être longue et prendre plusieurs semaines. Aussi, en cas d'indication à une TH, il faut anticiper le transfert du candidat potentiel ou prendre contact avec le centre de TH de façon à débuter cette évaluation conjointement et sans délai.

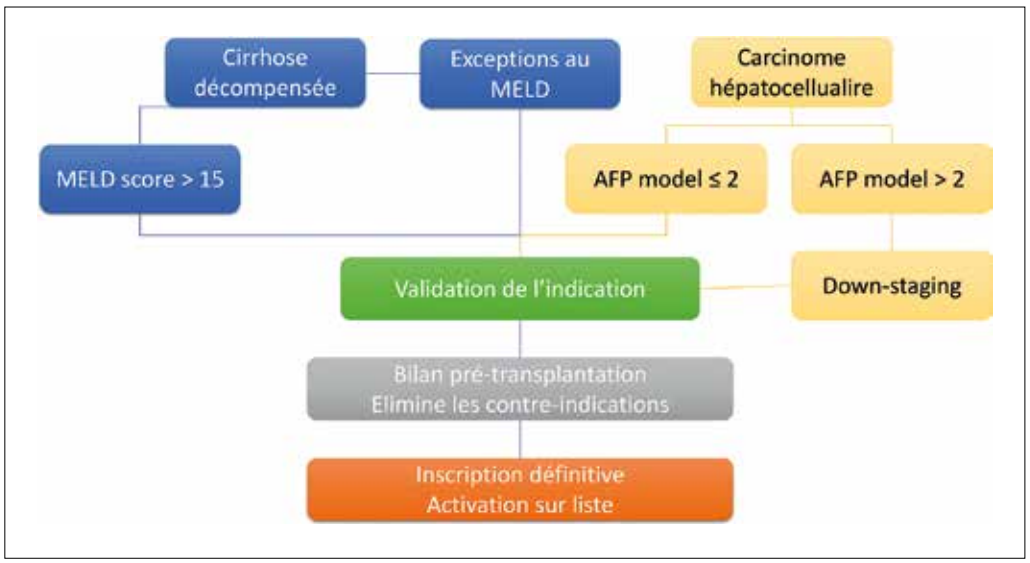
Bilan pré-transplantation

Il n'y a pas aujourd'hui de recommandation précise ni de standardisation pour réaliser cette évaluation, appelée bilan pré-transplantation. Cependant, il convient d'évaluer tous les autres organes que le foie, de rechercher une contre-indication opératoire mais aussi à la prise au long cours des traitements immunosuppresseurs comme les pathologies psychiatriques, les maladies infectieuses ou des cancer extrahépatiques. Le **tableau 4** précise à titre indicatif, le bilan réalisé au Centre Hépato-Biliaire.

Tableau 4 : Bilan pré-transplantation au Centre Hépato-Biliaire en dehors du contexte de super-urgence

	Examens systématiques	Consultations spécialisées	Selon contexte
Cardiologique	Electrocardiogramme Echographie cardiaque transthoracique	Oui	Epreuve d'effort Coronarographie
Vasculaire	Doppler veineux et artériels des membres inférieurs et des troncs supra-aortiques		Artériographie
Pneumologique	Examens fonctionnels respiratoires Scanner thoracique	Oui	Epreuve de contraste Cathétérisme droit
Rénale	Echographie rénale Ionogramme urinaire, protéinurie Créatininémie	Selon contexte	Mesure du débit de filtration glomérulaire Biopsie rénale
Neurologique	Examen clinique	Selon contexte (systématique en cas de maladie du foie liée à l'alcool)	Scanner ou IRM cérébrale
Dépistage des infections et des cancers	Fibroscopie et coloscopie après 50 ans Mammographie et frottis cervicale PSA	Oui : gynécologique, ORL et stomatologique	
Addictologie et psychiatrie	Consultations	Selon contexte	
Consultation d'anesthésie (à l'inscription puis tous les 6 mois sur liste)			

Figure 5 : Processus d'évaluation d'un candidat à la transplantation hépatique



Au terme de ce bilan, une fois la partie administrative faite auprès de l'ABM, le patient sera inscrit et considéré comme «actif» sur une liste de TH correspondant à son groupe sanguin. Le temps d'attente est variable en fonction du nombre de points qu'à le receveur, entre 0 et 1 000 dans le score national Foie. La **figure 5** reprend le processus d'évaluation du receveur.

Une fois le patient inscrit, une réévaluation clinique et paraclinique est nécessaire tous les 3 mois et les données actualisées saisies dans la base de l'ABM pour que le patient reste actif sur liste.

Contre-indications absolues et relatives

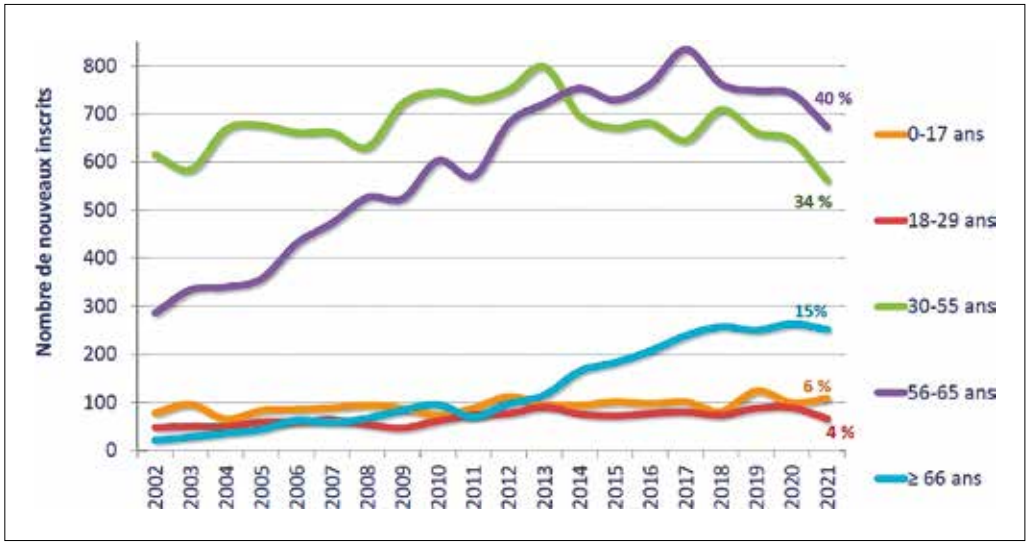
Depuis plusieurs décennies maintenant, les chirurgiens, anesthésistes réanimateurs et médecins spécialisés en TH n'ont cessé de repousser les limites de la TH. Ainsi, il y a finalement très peu de contre-indications absolues. La seule vraie est l'impossibilité d'implantation du système porte en cas de thrombose complète du système porte et mésentérique.

Toutes les autres contre-indications sont relatives et le renoncement à la TH est une décision d'équipe qui tient compte de la balance bénéfice-risque pour le receveur mais aussi pour le système, actuellement contraint en raison de la pénurie des greffons, priorisant ainsi les receveurs ayant les meilleures chances de survie sur le moyen et long terme. Il faut donc préciser d'emblée que le chapitre présent détaille des limites en 2023 mais qui seront peut-être différentes dans une décennie et fonction du nombre d'organes disponibles. À titre d'exemple, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine était une contre-indication jusqu'à l'arrivée des antirétroviraux (42). De la même façon, l'hypertension porto-pulmonaire était une contre-indication absolue alors qu'aujourd'hui les patients contrôlés sous traitement peuvent être transplantés pour cette indication. Une forme sévère avec une pression artérielle pulmonaire moyenne de plus de 50 mmHg malgré le traitement est en revanche toujours une contre-indication (43).

Existe-t-il un âge limite ?

Cette question est un sujet de controverse. Le risque de décès et les comorbidités pouvant grever le pronostic des receveurs augmentent incontestablement avec l'âge. Cependant, plusieurs études démontrent la faisabilité de la transplantation à un âge supérieur à 65 voire 70 ans (44,45). Certains défendent donc un âge civil limite au-delà duquel la TH serait contre-indiquée. Si cette approche est raisonnable pour la meilleure utilisation possible des greffons, d'autres opposent l'équité d'accès et proposent de limiter l'accès à la TH en fonction de l'âge physiologique. Ce d'autant que les progrès dans la prise en charge des patients ayant une maladie terminale du foie repoussent sans cesse l'âge auquel les patients ont une indication de TH (**figure 5**). Une réflexion est actuellement menée pour intégrer des échelles de fragilité pour sélectionner les candidats.

Figure 6 : Évolution de l'âge du receveur à l'inscription



Source : Rapport annuel du groupe technique Foie de l'Agence de Biomédecine

Les autres points d'attention

Comorbidités métaboliques et obésité

Les comorbidités associées au syndrome méta-

bolique doivent être évaluées de façon exhaustive avant inscription sur liste. L'évaluation cardiologique, vasculaire et pulmonaire doit, en particulier, être adaptée. Par exemple, une épreuve d'effort doit être systématique et certains recommandent une coronarographie de principe, bien que cela soit encore controversé (46).

L'obésité est un facteur indépendant d'aggravation d'une éventuelle hépatopathie chronique, un facteur de décompensation d'une cirrhose ou d'apparition d'un CHC. Cependant, même si les données de la littérature sont discordantes, le poids seul n'apparaît pas comme un facteur d'échec de transplantation (47). En revanche, l'obésité augmente le risque de sortie de liste pour décès ou aggravation (48). Il n'en demeure pas moins qu'il faut évaluer ces patients avec des équipes spécialisées et envisager dès que possible une chirurgie bariatrique avant, pendant ou plus sûrement après TH (49). À ce jour, il n'y a pas de recommandation pour limiter un patient sur son seul poids même si une vigilance et prise en charge particulière doivent être faites.

Comorbidités oncologiques

Les innovations thérapeutiques en oncologie de la dernière décennie ont été majeures et ont complètement bouleversé certains dogmes. Si le cancer extra-hépatique non traité demeure le plus souvent une contre-indication à la TH, cela peut dépendre des perspectives thérapeutiques, avec ou sans TH et du pronostic à court et moyen terme. Le même raisonnement peut s'appliquer à un cancer extra-hépatique récemment traité : dans ce cas, c'est le risque de récidive qui doit être pris en compte. Le dogme des 5 ans de délai entre cancer et TH doit être remis en cause. Une évaluation individuelle du rapport bénéfice/ risque en réunion de concertation pluridisciplinaire paraît la meilleure stratégie.

Une problématique nouvelle a également émergé ces dernières années pour les patients traités par immunothérapie. En effet, un surrisque de rejet existe (22,23). L'intervalle libre entre arrêt de l'immunothérapie et TH est donc sujet à débat. Si là aussi, une discussion au cas par cas est nécessaire pour les patients dont le pronostic vital est engagé sans une TH urgente, pour les autres, un délai allant de 3 à 6 mois est préconisé sans que les données aujourd'hui ne soient solides.

Comorbidités rénales

Une insuffisance rénale avant la TH a une influence sur la survie après TH. L'évaluation de la fonction rénale est donc capitale pour limiter son aggravation avec en particulier l'utilisation d'agents néphrotoxiques, anticiper le protocole d'immunosuppression et parfois poser l'indication d'une greffe combinée lorsque le débit de filtration glomérulaire est ≤ 30 mL/min et/ ou s'il existe une glomérulosclérose > 30 % et/ ou une fibrose interstitielle > 30 % à la biopsie rénale (11).

Évaluation nutritionnelle

La dénutrition et la sarcopénie sont des facteurs indépendants de mortalité avant et après TH. Leur évaluation, cependant, n'est pas standardisée. Les biomarqueurs habituels de dénutrition ne peuvent s'appliquer aux patients cirrhotiques comme l'albumine (50). De façon récente, une mesure plus globale de la fragilité du patient émerge, mesurée par le Liver Frailty Index, également facteur indépendant de mortalité avant et après TH (51). Il s'agit de mesurer l'aptitude des patients à accomplir cinq exercices sollicitant leur tonus musculaire. En tout cas, une évaluation des besoins nutritionnels chez les patients en attente de TH est absolument nécessaire et la correction de la dénutrition doit systématiquement être envisagée (52).

Conclusion

Après plusieurs décennies de succès et progrès médicaux et chirurgicaux, la TH a atteint un âge de maturité. Les innovations médicales ou chirurgicales sont rendues plus difficiles compte tenu des résultats excellents sur le court, moyen et long terme. En revanche, les indications ne cessent d'évoluer en fonction des progrès de la prise en charge des maladies hépatiques. Certaines indications sont en net recul comme la cirrhose virale C alors que d'autres indications sont en augmentation comme la stéatohépatite métabolique ou certaines tumeurs. Ces évolutions contraignent les systèmes d'allocation des organes, en particulier le système français, à s'adapter rapidement pour maintenir l'équité d'accès en fonction des indications pourtant très variées.

Références

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J Hepatol. 2016;64(2):433-85.
2. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, *et al*. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology. 2003;124(1):91-6.
3. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology. 2000;31(4):864-71.
4. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. Am J Transplant. 2005;5(2):307-13.
5. Polyak A, Kuo A, Sundaram V. Evolution of liver transplant organ allocation policy: Current limitations and future directions. World J Hepatol. 2021;13(8):830-9.
6. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, Kamath PS, Asrani SK, Biggins SW, *et al*. MELD 3.0: The Model for End-Stage Liver Disease Updated for the Modern Era. Gastroenterology. 2021;161(6):1887-95 e4.
7. Bernards S, Lee E, Leung N, Akan M, Gan K, Zhao H, *et al*. Awarding additional MELD points to the shortest waitlist candidates improves sex disparity in access to liver transplant in the United States. Am J Transplant. 2022;22(12):2912-20.
8. Rodriguez-Peralvarez ML, Gomez-Orellana AM, Majumdar A, Bailey M, McCaughan GW, Gow P, *et al*. Development and validation of the Gender-Equity Model for Liver Allocation (GEMA) to prioritise candidates for liver transplantation: a cohort study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022.
9. Francoz C, Belghiti J, Castaing D, Chazouilleres O, Duclos-Vallee JC, 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;17(10):1137-51.
10. Artru F, Louvet A, Ruiz I, Levesque E, Labreuche J, Ursic-Bedoya J, *et al*. Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. J Hepatol. 2017;67(4):708-15.

11. AFEF R. Indications de la transplantation hépatique chez l'adulte et l'enfant. 2018.

12. Belli LS, Duvoux C, Artzner T, Bernal W, Conti S, Cortesi PA, *et al.* Liver transplantation for patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) in Europe: Results of the ELITA/EF-CLIF collaborative study (ECLIS). J Hepatol. 2021;75(3):610-22.

13. Lucey MR, Schaubel DE, Guidinger MK, Tome S, Merion RM. Effect of alcoholic liver disease and hepatitis C infection on waiting list and posttransplant mortality and transplant survival benefit. Hepatology. 2009;50(2):400-6.

14. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, *et al.* Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med. 2011;365(19):1790-800.

15. Louvet A, Labreuche J, Moreno C, Vanlemmens C, Moirand R, Feray C, *et al*. Early liver transplantation for severe alcohol-related hepatitis not responding to medical treatment: a prospective controlled study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022;7(5):416-25.

16. A. SDC. Indications de transplantation hépatique pour hépatites virales. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2020;27:5-10.

17. De Martin E, Coilly A, Chazouilleres O, Roux O, Peron JM, Housset-Debry P, *et al.* Early liver transplantation for corticosteroid non-responders with acute severe autoimmune hepatitis: The SURFASA score. J Hepatol. 2021;74(6):1325-34.

18. Lazzati A, Iannelli A, Schneck AS, Nelson AC, Katsahian S, Gugenheim J, *et al.* Bariatric surgery and liver transplantation: a systematic review a new frontier for bariatric surgery. Obes Surg. 2015;25(1):134-42.

19. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, *et al*. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. Gastroenterology. 2012;143(4):986-94 e3; quiz e14-5.

20. Notarpaolo A, Layese R, Magistri P, Gambato M, Colledan M, Magini G, *et al*. Validation of the AFP model as a predictor of HCC recurrence in patients with viral hepatitis-related cirrhosis who had received a liver transplant for HCC. J Hepatol. 2017;66(3):552-9.

21. Pinero F, Tisi Bana M, de Ataide EC, Hoyos Duque S, Marciano S, Varon A, *et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: evaluation of the alpha-fetoprotein model in a multicenter cohort from Latin America. Liver Int. 2016;36(11):1657-67.

22. d'Izarny-Gargas T, Durrbach A, Zaidan M. Efficacy and tolerance of immune checkpoint inhibitors in transplant patients with cancer: A systematic review. Am J Transplant. 2020;20(9):2457-65.

23. Abdel-Wahab N, Safa H, Abudayyeh A, Johnson DH, Trinh VA, Zobniw CM, *et al.* Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: an institutional experience and a systematic review of the literature. J Immunother Cancer. 2019;7(1):106.

24. Gringeri E, Gambato M, Sapisochin G, Ivanics T, Lynch EN, Mescoli C, *et al*. Cholangiocarcinoma as an Indication for Liver Transplantation in the Era of Transplant Oncology. J Clin Med. 2020;9(5).

25. De Martin E, Rayar M, Golse N, Dupeux M, Gelli M, Gnemmi V, *et al*. Analysis of Liver Resection Versus Liver Transplantation on Outcome of Small Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma in the Setting of Cirrhosis. Liver Transpl. 2020;26(6):785-98.

26. Sapisochin G, Rodriguez de Lope C, Gastaca M, Ortiz de Urbina J, Suarez MA, Santoyo J, *et al.* "Very early" intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhotic patients: should liver transplantation be reconsidered in these patients? Am J Transplant. 2014;14(3):660-7.

27. Breuer E, Mueller M, Doyle MB, Yang L, Darwish Murad S, Anwar IJ, *et al*. Liver Transplantation as a New Standard of Care in Patients With Perihilar Cholangiocarcinoma? Results From an International Benchmark Study. Ann Surg. 2022;276(5):846-53.

28. Grossman EJ, Millis JM. Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma malignancy: Indications, limitations, and analysis of the current literature. Liver Transpl. 2010;16(8):930-42.

29. Hagness M, Foss A, Line PD, Scholz T, Jorgensen PF, Fosby B, *et al.* Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. Ann Surg. 2013;257(5):800-6.

30. Solheim JM, Dueland S, Line PD, Hagness M. Transplantation for Nonresectable Colorectal Liver Metastases - Long Term follow- up of the First Prospective Pilot Study. Ann Surg. 2022.

31. AFEF R. Insuffisance hépatique aiguë en soins critiques. 2018.

32. Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. Lancet. 2019;394(10201):869-81.

33. Bernal W, Williams R. Beyond KCH selection and options in acute liver failure. Hepatol Int. 2018;12(3):204-13.

34. Escudie L, Francoz C, Vinel JP, Moucari R, Cournot M, Paradis V, *et al.* Amanita phalloides poisoning: reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. J Hepatol. 2007;46(3):466-73.

35. Taylor RM, Davern T, Munoz S, Han SH, McGuire B, Larson AM, *et al.* Fulminant hepatitis A virus infection in the United States: Incidence, prognosis, and outcomes. Hepatology. 2006;44(6):1589-97.

36. Carroll A, Dyck PJ, de Carvalho M, Kennerson M, Reilly MM, Kiernan MC, *et al*. Novel approaches to diagnosis and management of hereditary transthyretin amyloidosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022;93(6):668-78.

37. Olaizola P, Rodrigues PM, Caballero-Camino FJ, Izquierdo-Sanchez L, Aspichueta P, Bujanda L, *et al.* Genetics, pathobiology and therapeutic opportunities of polycystic liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2022;19(9):585-604.

38. Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, Marion D, Guillot E, Decullier E, *et al.* Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. JAMA. 2012;307(9):948-55.

39. Dupuis CC, A. Quelle place pour la transplantation hépatique dans la maladie de Rendu-Osler? La lettre de l'hépato-gastroentérologue. 2022;N°3.

40. Coilly A, Potier P, Broue P, Kounis I, Valla D, Hillaire S, *et al*. Budd-Chiari syndrome. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2020;44(4):420-5.

41. Memeo R, Laurenzi A, Pittau G, Sanchez-Cabus S, Vibert E, Adam R, *et al.* Repeat liver retransplantation: rationale and outcomes. Clin Transplant. 2016;30(3):312-9.

42. Campos-Varela I, Dodge JL, Berenguer M, Adam R, Samuel D, Di Benedetto F, *et al.* Temporal Trends and Outcomes in Liver Transplantation for Recipients With HIV Infection in Europe and United States. Transplantation. 2020;104(10):2078-86.

43. 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;73(1):130-9.

44. Durand F, Levitsky J, Cauchy F, Gilgenkrantz H, Soubrane O, Francoz C. Age and liver transplantation. J Hepatol. 2019;70(4):745-58.

45. Germani G, Zeni N, Zanetto A, Adam R, Karam V, Belli LS, *et al.* Influence of donor and recipient gender on liver transplantation outcomes in Europe. Liver Int. 2020;40(8):1961-71.

46. Tsochatzis E, Coilly A, Nadalin S, Levistky J, Tokat Y, Ghobrial M, *et al*. International Liver Transplantation Consensus Statement on End-stage Liver Disease Due to Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Transplantation. Transplantation. 2019;103(1):45-56.

47. Ayloo S, Armstrong J, Hurton S, Molinari M. Obesity and liver transplantation. World J Transplant. 2015;5(3):95-101.

48. Delacote C, Favre M, El Amrani M, Ningarhari M, Lemaitre E, Ntandja-Wandji LC, *et al*. Morbid obesity increases death and dropout from the liver transplantation waiting list: A prospective cohort study. United European Gastroenterol J. 2022;10(4):396-408.

49. Diwan TS, Rice TC, Heimbach JK, Schauer DP. Liver Transplantation and Bariatric Surgery: Timing and Outcomes. Liver Transpl. 2018;24(9):1280-7.

50. Buchard B, Boirie Y, Cassagnes L, Lamblin G, Coilly A, Abergel A. Assessment of Malnutrition, Sarcopenia and Frailty in Patients with Cirrhosis: Which Tools Should We Use in Clinical Practice? Nutrients. 2020;12(1).

51. Lai JC, Covinsky KE, Dodge JL, Boscardin WJ, Segev DL, Roberts JP, *et al*. Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease. Hepatology. 2017;66(2):564-74.

52. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. J Hepatol. 2019;70(1):172-93.

ABRÉVIATIONS

ABM : Agence de Biomédecine

ACLF : Acute on Chronic Liver Failure

CCI : CholangioCarcinome Intrahépatique

CHC : Carcinome Hépato-Cellulaire

CPH : Cholangiocarcinome Péri-Hilaire

HA : Hépatite Alcoolique

HAI : Hépatite Auto-Immune

MELD : Model for End Stage Liver Disease

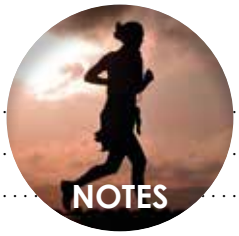
TH : Transplantation Hépatique

TIPS : Shunt Intrahépatique Porto-systémique par voie Transjugulaire

5

Les cinq points forts

- Les trois principales indications de transplantation hépatique sont la cirrhose grave, le carcinome hépato-cellulaire et l'insuffisance hépatique aiguë et la principale étiologie en France est la consommation excessive d'alcool.
- Il faut distinguer l'indication de l'accès à la transplantation conditionné par la position sur liste et le score national Foie, score composite français tenant compte du score MELD et d'autres facteurs pour que chaque groupe puisse accéder à la transplantation malgré des cadres nosologiques très différents.
- En cas de cirrhose grave, un score MELD ≥ 15 doit alerter et nécessite un avis auprès d'un centre de transplantation.
- Un score de MELD < 15 n'exclut pas l'indication de greffe si une complication de la cirrhose menace le pronostic vital à court ou moyen terme comme l'ascite, le syndrome hépato pulmonaire ou l'encéphalopathie.
- En cas de carcinome hépato-cellulaire, l'accès dépendra du score AFP ≤ 2 mais aussi de la possibilité et/ ou de la réponse à un autre traitement que la transplantation.


NOTES

COLO-PROCTOLOGIE

COLO-PROCTOLOGIE

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS

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

→ Maladie de Verneuil : nouvelles recommandations

Dominique BOUCHARD (Bordeaux)

Question 1

1 seule réponse exacte

Concernant la maladie de Verneuil :

- ❍ A. C'est une dermatose inflammatoire chronique extrêmement rare qui ne touche pas plus de 0,1 % de la population française (des plus de 15 ans)
- ❍ B. Les femmes sont plus touchées que les hommes pour les localisations ano-périnéales
- ❍ C. Elle représente moins de 5 % des suppurations ano-périnéales
- ❍ D. Son diagnostic repose sur des examens paracliniques

Question 2

1 seule réponse exacte

L'association entre les deux maladies Verneuil et Crohn :

- ❍ A. Est fréquente puisque touchant plus de 25 % des malades
- ❍ B. Est exceptionnelle et ne justifie pas d'être recherchée
- ❍ C. Pourrait être liée à des gènes de susceptibilité communs
- ❍ D. Interdit le recours aux anti-TNF

Question 3

1 seule réponse exacte

La prise en charge de la maladie de Verneuil repose sur :

- ❍ A. L'association médicamenteuse Dalacine-Rifadine*
- ❍ B. La poursuite du tabac et un régime riche en lipides/glucides
- ❍ C. Les antibiotiques uniquement
- ❍ D. La chirurgie exclusivement
- ❍ E. Une association médico-chirurgicale

→ Traitement instrumental ou mini invasif de la maladie hémorroïdaire : peut-on éviter le Milligan et Morgan ?

Jean-Michel DIDELOT (Montpellier)

Question 1

1 seule réponse exacte

Concernant la pratique de la chirurgie hémorroïdaire en France, quelle est la proposition vraie ?

- ❍ A. L'hémorroïdectomie standard type Milligan-Morgan est l'intervention la plus pratiquée
- ❍ B. L'hémorroïdectomie ouverte est réalisée selon la méthode de Ferguson
- ❍ C. Les techniques de chirurgie mini-invasives ne sont pratiquées que depuis 2018
- ❍ D. La chirurgie hémorroïdaire représente environ 75 000 interventions par an

Question 2

1 seule réponse fausse

Concernant l'hémorroïdopexie circulaire par agrafage (Longo), quelle est la proposition fausse ?

- ❍ A. Son efficacité immédiate est comparable à celle du Milligan-Morgan
- ❍ B. Son taux de récidive à 5 ans est supérieur à celui du Milligan-Morgan
- ❍ C. Sa part dans les techniques utilisées reste stable
- ❍ D. Elle expose à des complications graves

Question 3

1 seule réponse exacte

À propos des traitements instrumentaux, quelle est la réponse vraie ?

- ❍ A. Les ligatures élastiques sont moins douloureuses que la photocoagulation infrarouge
- ❍ B. L'Ætoxyscléro®l a remplacé le Kinuréa-H® pour les scléroses hémorroïdaires
- ❍ C. La photocoagulation infrarouge est indiquée dans le traitement des prolapsus grades I à III
- ❍ D. Les ligatures élastiques sont aussi efficaces à moyen terme que le Milligan-Morgan pour les grades II

→ Encoprésie

Florence CAMPEOTTO (Paris)

Question 1

1 seule réponse exacte

L'encoprésie de l'enfant :

- ❍ A. Est plus fréquente chez les filles
- ❍ B. Est un motif fréquent de consultation en pédiatrie
- ❍ C. Est le plus souvent d'origine organique
- ❍ D. Est le plus souvent fonctionnelle mais non rétentionnelle
- ❍ E. Est généralement diagnostiquée avant l'âge de 2 ans

Question 2

1 seule réponse fausse

La prise en charge de l'encoprésie de l'enfant peut comporter :

- ❍ A. Un traitement laxatif
- ❍ B. Une psychothérapie
- ❍ C. Une rééducation par biofeedback
- ❍ D. Des explications imagées de ce qu'est l'encoprésie
- ❍ E. Une abstention thérapeutique car l'évolution est toujours favorable

Question 3

1 seule réponse fausse

Le biofeedback dans la rééducation de l'encoprésie de l'enfant :

- ❍ A. Aide l'enfant à prendre conscience de son volume de besoin rectal
- ❍ B. Aide à ne pas avoir une attitude de rétention active
- ❍ C. Aide à comprendre le mécanisme de l'encoprésie par rétention
- ❍ D. A de bons résultats à court et moyen terme
- ❍ E. Est une technique similaire à celle utilisée par les kinésithérapeutes lors de la rééducation du périnée de la femme en post-partum

→ Syndrome de résection rectale : comment améliorer la qualité de vie des patients ?

Diane MEGE (Marseille)

Question 1

1 seule réponse exacte

Le syndrome de résection rectale se définit par :

- ❍ A. Une alternance diarrhée/constipation à distance de la chirurgie
- ❍ B. Un score LARS ≥ 30
- ❍ C. Des troubles de la continence anale, des impériosités anales et une fragmentation des selles
- ❍ D. Une difficulté d'évacuation secondaire à une sténose anale
- ❍ E. Un score POLARS < 20

Question 2

1 seule réponse fausse

Les facteurs de risque du syndrome de résection rectale sont :

- ❍ A. La radiothérapie néoadjuvante
- ❍ B. Le diabète
- ❍ C. La stomie de protection
- ❍ D. L'anastomose termino-terminale
- ❍ E. La voie d'abord chirurgicale

Question 3

1 seule réponse exacte

La prise en charge thérapeutique du LARS repose sur :

- ❍ A. Une rééducation anopérinéale uniquement chez la femme
- ❍ B. Des obturateurs anaux systématiquement (y compris en présence de selles liquides)
- ❍ C. Une réparation sphinctérienne
- ❍ D. Une escalade de moyens médicaux jusqu'à des procédures chirurgicales plus ou moins invasives
- ❍ E. Une stomie définitive d'emblée

→ Rectocèle, entérocèle et élytrocèle : diagnostic et prise en charge

Agnès SENÉJOUX (Rennes)

Question 1

1 seule réponse fausse

Parmi les affirmations suivantes laquelle est fausse ?

- ❍ A. Une rectocèle peut s'observer chez une nullipare
- ❍ B. Une rectocèle est très exceptionnelle chez l'homme
- ❍ C. L'existence d'une rectocèle de petite taille est physiologique chez la femme
- ❍ D. L'entérocèle est favorisée par l'hystérectomie
- ❍ E. Le diagnostic de rectocèle nécessite une imagerie

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi les affirmations suivantes laquelle est vraie ?

- ❍ A. La sigmoïdocèle est aussi fréquente que l'entérocèle
- ❍ B. La sensibilité de la défécographie pour le diagnostic de rectocèle est moins bonne que celle de la déféco IRM
- ❍ C. Une rectocèle est le plus souvent une anomalie isolée
- ❍ D. Une élytrocèle peut contenir du grêle ou du sigmoïde
- ❍ E. Une entérocèle peut être diagnostiquée facilement par l'examen clinique

Question 3

1 seule réponse exacte

Chez une femme de 35 ans G4P4 présentant une rectocèle de 3,5 cm et une dyschésie nécessitant des manœuvres endovaginales évacuatrices que proposez-vous ?

- ❍ A. Une coloscopie totale
- ❍ B. Un bilan électrophysiologique du périnée à la recherche d'un anisme
- ❍ C. Une défécographie si le traitement médical est inefficace
- ❍ D. Un traitement par voie transanale d'emblée (technique de STARR)
- ❍ E. Une neuromodulation des racines sacrées

Maladie de Verneuil : nouvelles recommandations

Dominique BOUCHARD

Service de Proctologie, Hôpital Bagatelle - 33401 Talence
proctobouc@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la physiopathologie
- Connaître les signes cliniques de la maladie de Verneuil ano-périnéale
- Connaître l'association avec la maladie de Crohn
- Connaître les principes du traitement médical et chirurgical
- Connaître la stratégie thérapeutique

LIENS D'INTÉRÊT

Advisory boards : Laboratoire Takeda
Cours, formations : Laboratoire Abbvie, Janssen, Pfizer, Takeda

MOTS-CLÉS

Maladie de Verneuil, hidrosadénite suppurée, physiopathologie, traitement médical, traitement chirurgical

ABRÉVIATIONS

Les abréviations sont explicitées au long du rédactionnel

Définition, prévalence

La maladie de Verneuil (MV) ou hidrosadénite suppurée (HS) est une affection commune dont la prévalence est estimée en France à 1 % de la population âgée de plus de 15 ans (1) dont 10 % de formes sévères. Il ne s'agit donc pas d'une maladie rare mais elle reste encore mal connue. Dans la très grande majorité des cas, la maladie n'apparaît qu'après la puberté. **Les femmes seraient plus touchées que les hommes avec un sex ratio de 4 pour 1 et une localisation préférentielle au niveau axillaire alors que la localisation ano-périnéale serait plus fréquente chez l'homme.** La MV représente moins de 5 % de l'ensemble des suppurations ano-périnéales.

Diagnostic et retentissement

Le diagnostic de la MV est clinique. Les formes ano-périnéales représentent 20 % de l'ensemble des localisations de la maladie. La MV ano-périnéale s'associe fréquemment à une atteinte des plis inguinaux, du scrotum ou du pubis (90 % des cas), des aisselles (26 %), de la région rétro-auriculaire (6 %) ou des mamelons (4 %). La maladie évolue par poussées. La symptomatologie initiale est souvent discrète et le diagnostic n'est quasiment jamais fait à la phase initiale. **Le diagnostic est plus facile plus tardivement quand coexistent des éléments d'âge différents, inflammatoires, suppuratifs et cicatriciels.** Les diagnostics différentiels sont ceux des suppurations ano-périnéales : kyste pilonidal, fistule anale crypto-glandulaire et maladie de Crohn qui peuvent cependant être associés. La recherche par l'interrogatoire et l'examen d'atteintes des autres territoires peut être évocatrice. Aucun examen complémentaire ne permet de faire le diagnostic : les analyses bactériologiques des sécrétions purulentes sont inutiles et l'histologie n'est pas spécifique de la maladie.

La classification de Hurley (2) **repose sur la sévérité des lésions et permet de guider le traitement.** La maladie commence par l'apparition d'un nodule ferme, souvent violacé, peu douloureux au niveau de l'hypoderme (stade Hurley I). Ce nodule peut disparaître spontanément ou persister, et évoluer vers la suppuration avec formation d'abcès pouvant se rompre pour laisser place à un ou plusieurs orifices suppurants ou cicatriser, avec de façon caractéristique des cicatrices prenant un aspect rétractile

Figure 1 : Classification de Hurley

Stade 1	Stade 2	Stade 3
Un ou plusieurs nodules ou abcès, sans extension sous-cutanée, sans fistule et sans cicatrice hypertrophique	Abcès récurrents, uniques ou multiples, séparés, avec fistulisation et cicatrisation hypertrophique	Localisation diffuse (dans la zone atteinte), avec des trajets fistuleux communicants et abcès

dit « en pattes de crabes » (stade Hurley II). À un stade plus tardif, les lésions se multiplient, des lésions jeunes coexistant avec des lésions suppurantes plus évoluées et des cicatrices. Parfois, l'extension de la suppuration est telle qu'il se forme de véritables galeries purulentes sous la peau (stade Hurley III). Même si cette classification est imparfaite, elle a le mérite d'être simple et reproductible. En pratique courante, elle est à privilégier aux autres classifications (3-5). **Figure 1**.

On comprend ainsi aisément que la MV ait un impact majeur sur la qualité de vie des patients, avec un handicap lié notamment à la douleur, et un retentissement corrélé à l'étendue des lésions. Du fait de l'altération de l'image corporelle et de l'atteinte fréquente des zones inguino-scrotales et ano-périnéales, on note aussi un retentissement sexuel souvent majeur, sans parler de l'impact sur l'absentéisme et de la productivité au travail (6).

Les patients atteints d'une MV peuvent bénéficier d'une ALD (affection de soins longue durée) hors liste.

Étiopathogénie

La topographie de la maladie limitée aux territoires comportant des glandes apocrines a fait naître plusieurs hypothèses concernant le rôle de ces glandes dans la genèse de la maladie. Certains ont évoqué une obstruction du canal par lequel ces glandes s'abouchent au follicule pileux. D'autres évoquent plutôt une obstruction située en amont, au niveau du follicule pileux lui-même et cette dernière hypothèse est la plus communément admise actuellement. **Les facteurs étiopathogéniques identifiés à ce jour sont principalement d'ordre génétique** (34 % des apparentés au 1er degré souffrent de la maladie – transmission *a priori* autosomale dominante à pénétrance variable), **hormonaux** (la maladie survient après la puberté – il existe un déséquilibre hormonal, notamment des androgènes, qui favoriseraient l'occlusion folliculaire –, des travaux montrent une efficacité des œstrogènes et des anti-androgènes dans la MV) **et dysimmunitaires** (on a identifié des anomalies d'expression de certaines protéines microbiennes, un déficit de plusieurs interleukines et une surexpression d'autres types de cytokines, une augmentation du TNF *alpha* dans les lésions cutanées et dans le sang circulant, ce qui constitue le substrat du traitement par les anti-TNF).

Comme souvent, **l'obésité et la consommation tabagique active représentent des co-facteurs importants.**

En résumé, sous l'influence de facteurs environnementaux (tabac, obésité notamment), chez des patients qui présentent une susceptibilité génétique, dans le territoire des glandes apocrines (oreilles, seins, zones axillaires, pubiennes, inguinales et ano-périnéales), on observe une hyperkératose des follicules pileux qui va aboutir à une obstruction dans le derme adjacent avec une surinfection. Ceci entraîne une dysrégulation des défenses immunitaires, s'autonomisant dans le derme et aboutissant aux phases successives inflammatoires et suppuratives de la maladie. **Figure 2**.

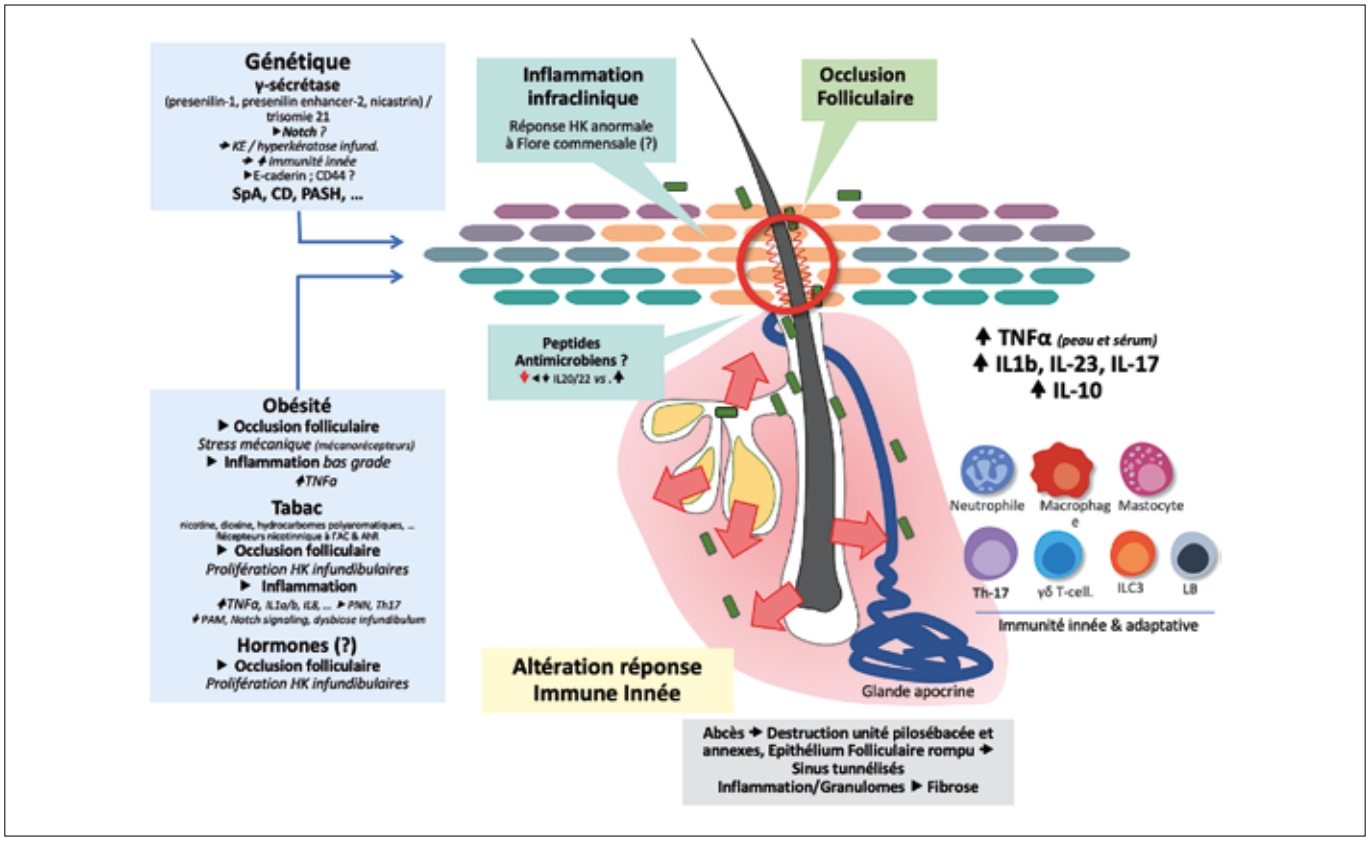
Association à la maladie de Crohn

L'association de la MV avec la maladie de Crohn est classiquement décrite mais reste rare dans notre pratique. Des études de cohorte déjà anciennes, analysées par le prisme de la dermatologie ou de la gastro-entérologie rapportent une association dans 10 à 25 % des cas. À partir de travaux plus récents, on peut relativiser cette association puisque le risque d'avoir une maladie inflammatoire intestinale (MICI) dans une population atteinte de maladie de Verneuil (cohortes de dermatologie) est estimé aux environ de 0,6/100 000 et le hazard ratio aux alentours de 2, l'association semblant un peu plus forte entre maladie de Crohn et Verneuil qu'avec la RCH (7).

Par ailleurs, des études ont identifié des gènes de susceptibilité communs entre ces deux maladies. Il semble donc y avoir un substrat relationnel assez objectif même si l'étiopathogénie commune reste pour l'instant obscure.

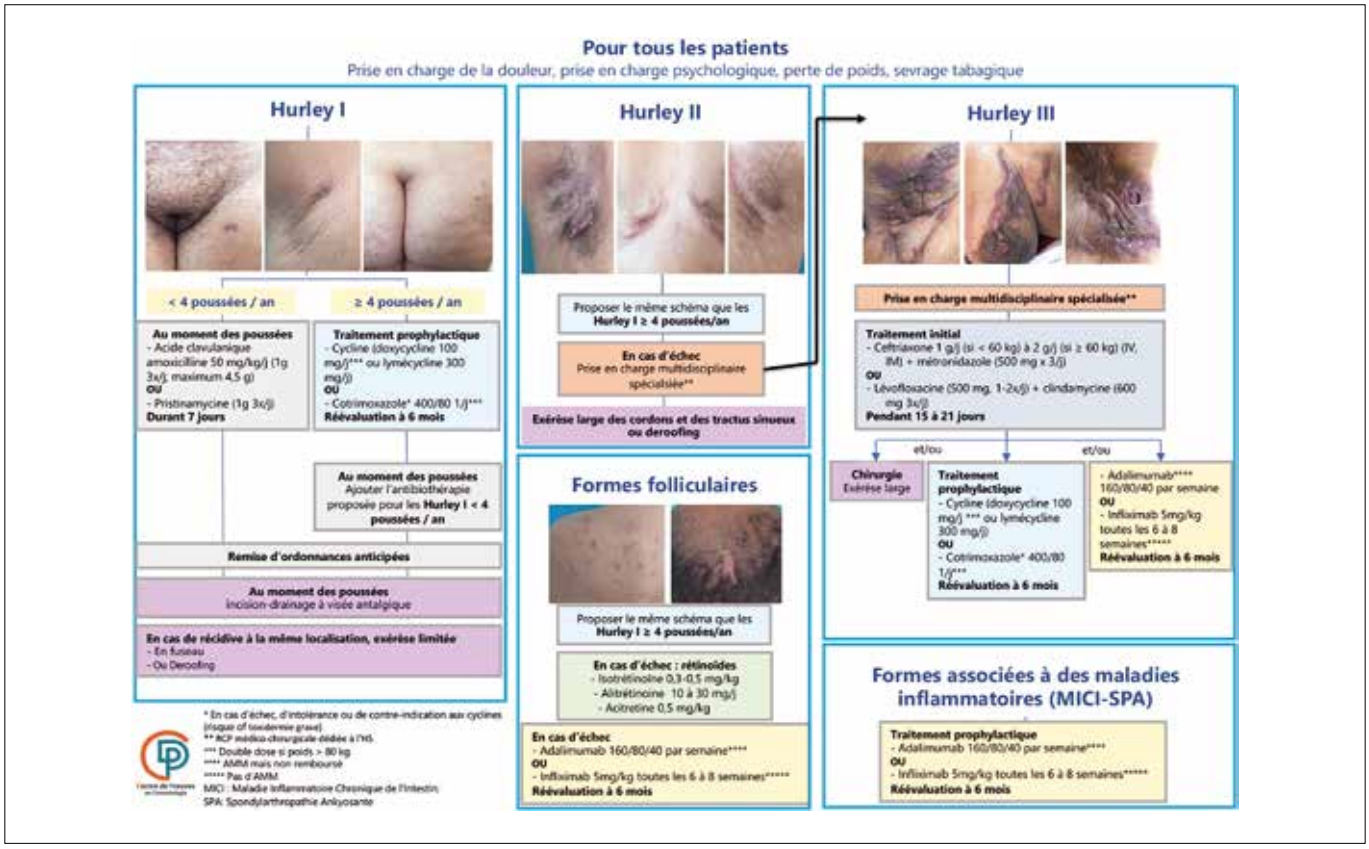
L'association de ces deux maladies inflammatoires survient donc probablement sur un terrain dysimmunitaire particulier et doit nous rendre vigilants quant à la prise en charge des patients atteints de MICI. En cas de lésions dermatologiques pouvant faire évoquer une maladie de Verneuil chez un patient atteint de MICI, il faut en référer à un dermatologue spécialisé et s'orienter vers une prise en charge multi-disciplinaire. Le but est ensuite notamment de passer rapidement à un traitement par anti-TNF en cas de formes sévères combinées puisque ces biothérapies ont prouvé leur efficacité dans les deux maladies.

Figure 2 : Physiopathogénie de la maladie de Verneuil



D'après D. Jullien - Symposium JDP 2015
Prens E, et al. J Am Acad Dermatol. 2015 Nov;73(5 Suppl 1):S8-S11

Figure 3 : Algorithme de recommandations de prise en charge de l'hidradénite suppurée, Centre de Preuves en Dermatologie (sfdermato.org)



Photos avant et après exérèse large de lésions périnéales de la maladie de Verneuil

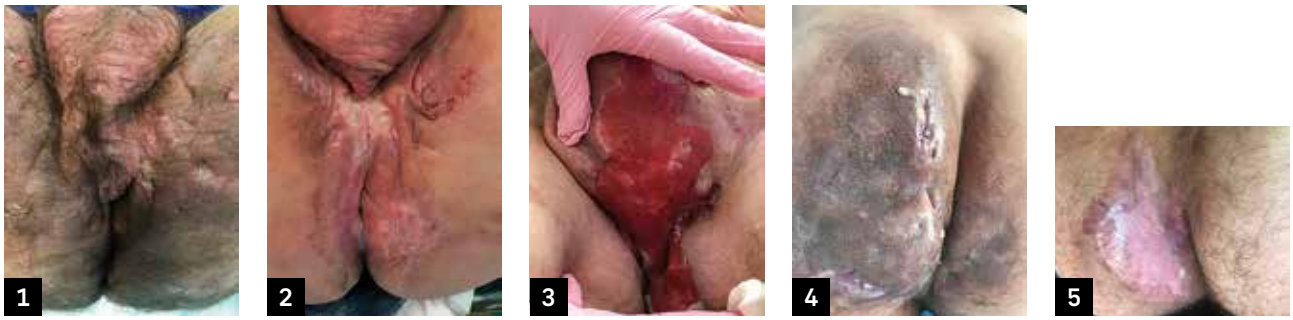


Photo 1 : Verneuil suppuratif périnéal stade Hurley III
Photo 2 : Verneuil cicatriciel et suppuratif du périnée et du scrotum stade Hurley III avant chirurgie
Photo 3 : Verneuil cicatriciel et suppuratif du périnée et du scrotum stade Hurley III, 6 semaines après mise à plat chirurgicale
Photo 4 : Verneuil suppuratif fesse gauche avant chirurgie
Photo 5 : Verneuil suppuratif fesse gauche, 10 semaines après mise à plat large

Les grands principes de prise en charge

Les grands principes de prise en charge de la maladie de Verneuil reposent sur une association médico-chirurgicale. Des algorithmes décisionnels pratiques ont été mis à jour en 2019 par la Société Française de Dermatologie (SFD) et sont disponibles sur le site de la SFD (8). En cas de lésions diffuses et/ ou inflammatoires, on fera appel au **traitement médical avec des antibiotiques à visée anti-inflammatoire**. Lors des poussées, on utilisera amoxicilline-acide clavulanique ou pristinamycine en cas d'allergie à la pénicilline, et des cyclines sur plusieurs mois à plusieurs années en cas d'efficacité et de bonne tolérance sur des formes récurrentes. Dans un second temps, **en cas d'échec ou de formes très sévères, on aura recours aux anti-TNF**, et notamment à l'adalimumab qui est le seul à avoir obtenu pour le moment l'autorisation de mise sur le marché en 2016 (dose de 40 mg par semaine ou 80 mg tous les 14 jours). **Dans le cas de lésions suppurées ou de lésions cicatricielles rétractiles, la chirurgie est nécessaire et consiste en une résection ou mise à plat large des lésions. Une cicatrisation dirigée est préférée aux plasties, greffes ou lambeaux dans les zones périnéo-fessières en raison des tensions** (entraînant douleurs et/ ou lâchage des points) mais ces techniques ont toute leur utilité dans d'autres zones, notamment axillaires. **Évidemment, les médicaments et la chirurgie doivent s'inscrire dans une prise en charge globale visant à diminuer les facteurs de risque associés (lutte contre le tabagisme et contre le surpoids) et contre les répercussions de la maladie sur la qualité de vie (aide psychologique, adaptation des postes au travail…).**

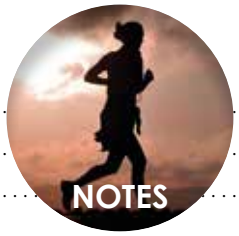
Références bibliographiques

1. Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, *et al*. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. J Am AcadDermatol. 2008 Oct;59(4):596-601.
2. Hurley H. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa and familial benign pemphigus. Surgical approach. In: Roenigk R, Roenigk H, eds. *Dermatologic Surgery, Principles and Practice*. New York, New York: Marcel Dekker; 1989.
3. Sartorius K, Lapins J, Emtestam L, Jemec GBE. Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2003;149(1):211-213.
4. Kimball AB, Jemec GBE, Yang M, *et al*. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol*. 2014;171(6):1434-1442.
5. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, *et al*. European Hidradenitis Suppurativa Foundation Investigator Group. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1401-1409.
6. Montero-Vilchez T, Diaz-Calvillo P, Rodriguez-Pozo JA, Cuenca-Barrales C, Martinez-Lopez A, Arias-Santiago S, *et al*. The Burden of Hidradenitis Suppurativa Signs and Symptoms in Quality of Life: Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2021 Jun 22;18(13):6709.
7. Egeberg A, Jemec GBE, Kimball AB, Bachelez H, Gislason GH, Thyssen JP, *et al*. Prevalence and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Patients with Hidradenitis Suppurativa. J Invest Dermatol. 2017 May;137(5):1060-1064.
8. Algorithme de recommandations de prise en charge de l'hidradénite suppurée, Centre de Preuves en Dermatologie (sfdermato.org)

5

Les cinq points forts

- La maladie de Verneuil ou hidrosadénite suppurée est une affection dermatologique dont la prévalence est estimée en France à 1 % de la population de plus de 15 ans.
- Les facteurs étiopathogéniques identifiés à ce jour sont principalement génétiques, hormonaux et dysimmunitaires.
- En cas de lésions diffuses et/ou inflammatoires, on fera appel en première intention au traitement médical avec des antibiotiques à visée anti-inflammatoire.
- En cas d'échec ou de formes très sévères, on aura recours aux anti-TNF.
- Dans le cas de lésions suppurées ou de lésions cicatricielles rétractiles, la chirurgie est utile et nécessaire et consiste en une résection ou mise à plat large des lésions.


NOTES

Traitement instrumental ou mini-invasif de la maladie hémorroïdaire : peut-on éviter le Milligan et Morgan ?

Jean-Michel DIDELOT

1019, Avenue du Pr Louis Ravaz 34080 MONTPELLIER (France)

dr-jm.didelot@orange.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les contre-indications des traitements instrumentaux ou mini-invasifs
- Connaître les traitements instrumentaux, leur efficacité et leurs complications
- Connaître les techniques mini-invasives, leur efficacité et leurs complications
- Savoir guider le choix du traitement

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec sa communication.

MOTS-CLÉS

Hémorroïdes ; Hémorroïdectomie ; Techniques mini-invasives ; Ligatures artérielles Doppler ; Radiofréquence hémorroïdaire

ABRÉVIATIONS

Les abréviations sont intégrées dans le corps de l'article

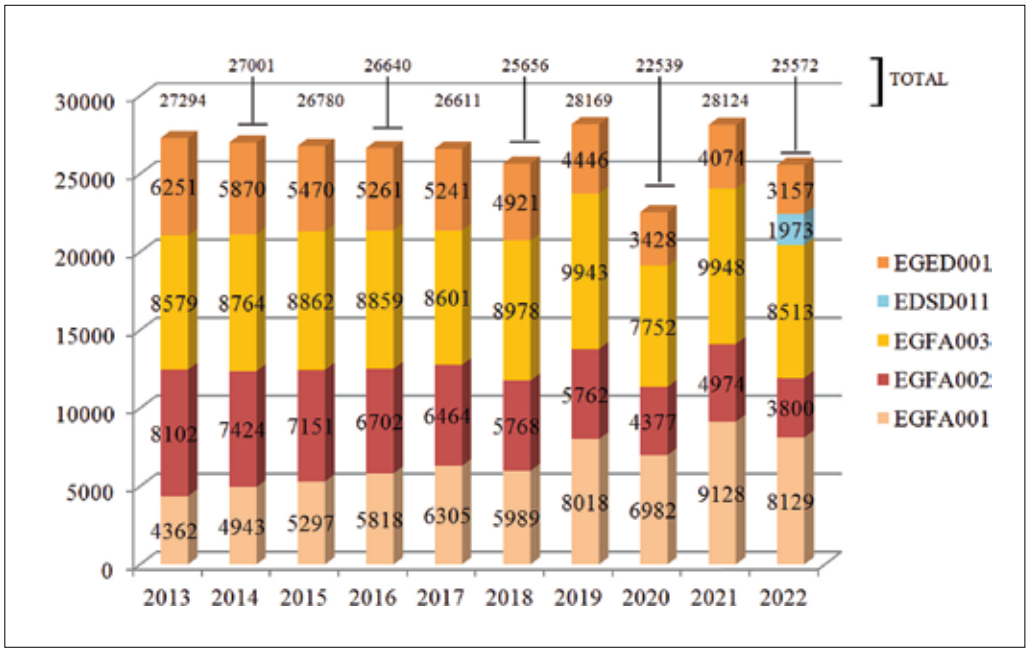
Généralités sur la maladie hémorroïdaire

La maladie hémorroïdaire est la pathologie la plus fréquente de l'anus, touchant environ 10 à 40 % de la population générale (1-4). Cette atteinte est mixte, associant une pathologie hémorroïdaire externe responsable de thromboses hémorroïdaires externes, sources de douleurs anales, et une pathologie hémorroïdaire interne. Bien que physiologiques et participant à la continence anale, les hémorroïdes internes peuvent provoquer des symptômes invalidants, en particulier des saignements et un prolapsus, les symptômes les plus fréquemment rapportés, et peuvent avoir un impact majeur sur la qualité de vie ou des conséquences graves en cas d'anémie secondaire à des saignements fréquents et/ou abondants. Leur prise en charge classique repose en première intention sur le respect de règles hygiéno-diététiques (régularisation du transit, régime riche en fibres alimentaires, limitation du temps passé sur la cuvette des WC...) (5-7) et sur des traitements médicaux topiques.

La prise en charge chirurgicale a été représentée presque exclusivement de 1937 à 1998 par l'hémorroïdectomie ouverte type Milligan-Morgan (8) ou semi-fermée type Ferguson (9), la technique de Milligan-Morgan étant la plus pratiquée en France. Cependant, avec ces interventions, la cicatrisation dure 4 à 8 semaines, la douleur postopératoire est souvent au premier plan, effraie les patients et les pousse à retarder leur prise en charge. Ces interventions les exposent par ailleurs à des complications sévères précoces (hémorragies) ou tardives (incontinence anale, sténose anale, même avec les nouveaux outils utilisés pour réséquer les hémorroïdes (10)). Elles représentaient en France, au 31/12/2022, 20442 interventions, soit encore 80 % des interventions chirurgicales effectuées sur les hémorroïdes contre 70 % en Italie (11) et seulement 31 % aux Pays-Bas (12) en 2018 (**figure 1**). Afin d'éviter ou de réduire ces complications et la durée d'invalidité postopératoires, des procédés instrumentaux ou des techniques dites mini-invasives ont été développées, ne s'intéressant qu'au traitement exclusif de la maladie hémorroïdaire interne.

Le choix entre l'ensemble des techniques disponibles, instrumentales, mini-invasives ou chirurgicales classiques, repose sur la connaissance de leur efficacité, leurs limites et leurs éventuelles complications après une évaluation préalable nécessaire de la maladie hémorroïdaire avant d'envisager une prise en charge (13). Pour la maladie hémorroïdaire externe, on prend en compte la fréquence, l'intensité des épisodes thrombotiques et son retentissement sur la qualité de vie.

Figure 1 : Nombre d'interventions chirurgicales à visée hémorroïdaire effectuées en France



(source : https://www.scansante.fr/applications/statistiques-activite-MCO-par-diagnostique-et-actes ; *extraction à partir de la répartition des séjours par GHM selon l'acte classant codé).*

- EGFA001, EGFA002 et EGFA003 : hémorroïdectomies pédiculaires
- EGED001 : réduction de procidence hémorroïdaire par agrafage circulaire (Longo)
- EDSD011 : ligature des artères hémorroïdaires avec guidage doppler avec mucopexie (DGHAL)
- NB : le code CCAM «EGFA001» peut être surcoté car parfois utilisé «par assimilation» pour coter la radiofréquence hémorroïdaire depuis 2016. De même, la ligature doppler avec mucopexie a souvent été cotée HJFD005 avant l'obtention de son propre code. Si on rajoute le code HJFD005, on obtient 6 000 interventions supplémentaires intégrées dans le GHM «hémorroïdectomies»

Tableau 1 : Classification du prolapsus hémorroïdaire selon Goligher

Grade de prolapsus	Présentation clinique
Grade I	Hémorroïdes internes congestives, gonflant dans l'anuscope, non prolabées
Grade II	Hémorroïdes internes se prolabant à la défécation ou à l'effort physique mais se réintégrant spontanément
Grade III	Hémorroïdes internes se prolabant à la défécation ou à l'effort physique mais nécessitant une réintégration manuelle
Grade IV	Hémorroïdes internes prolabées en permanence ou se prolabant immédiatement après tentative de réintroduction manuelle

Pour la maladie hémorroïdaire interne, la très ancienne classification de Goligher (14), la plus universellement utilisée, quantifie le prolapsus en 4 grades (**tableau 1**). Pour les saignements, on peut recourir à des échelles verbales analogiques (15) et à la recherche d'une carence martiale ou d'une anémie. Le retentissement sur la qualité de vie doit également être considéré. La prise en compte de l'ensemble de ces données permet alors d'envisager s'il est possible et judicieux d'éviter une hémorroïdectomie standard type Milligan-Morgan.

Traitements instrumentaux

Ces procédés thérapeutiques anciens ne sont indiqués que dans la prise en charge de la maladie hémorroïdaire interne, après échec des mesures conservatives. Ils n'ont aucun intérêt dans la prise en charge en urgence ou dans la prévention des récidives des épisodes thrombotiques externes (16).

Le principe commun de ces traitements instrumentaux, qu'ils soient mécaniques (ligatures élastiques), chimiques (injections sclérosantes) ou thermiques (photocoagulation ou coagulation infrarouge, cryothérapie) est d'induire une fibrose cicatricielle du sommet des plexus hémorroïdaires internes. Celle-ci fixe alors la muqueuse anale au plan musculaire profond et obture le réseau vasculaire sous-muqueux issu de l'artère rectale supérieure. Les ligatures élastiques ajoutent un bénéfice supplémentaire en apportant une réduction physique du prolapsus muco-hémorroïdaire interne.

Ces traitements sont le plus souvent réalisés en consultation, sans anesthésie.

Ligatures élastiques hémorroïdaires

Les ligatures hémorroïdaires sont proposées depuis l'Antiquité dans le traitement de la maladie hémorroïdaire (17). Après la description originale par Olindo Grandesso Silvestri en 1833, elles ont finalement été introduites en 1958 par Blaisdell (18) avec un fil de soie puis modifiées par Baron en 1963 (19) avec l'introduction d'un élastique et demeurent

Figure 2

© SNFCP

la technique instrumentale la plus utilisée au monde. Elles sont utilisables en consultation ou peuvent être réalisées lors d'une endoscopie, en rétrovision (20-22). Les ligatures élastiques des paquets hémorroïdaires sont réalisées au travers d'un anuscope (**figure 2**) ou lors d'une coloscopie, avec un système d'aspiration qui permet de libérer un élastique autour du paquet hémorroïdaire, strictement en amont de la ligne pectinée. Cela permet de réduire le volume du prolapsus muco-hémorroïdaire tout en réalisant, comme les autres techniques instrumentales, une réaction inflammatoire locale induisant une fibrose fixant la muqueuse au plan profond. Leur réalisation par des systèmes non aspiratifs à traction est grevée de plus de douleurs et de complications (23).

Indications et efficacité

Les ligatures hémorroïdaires sont indiquées, après échec des mesures conservatives, dans le traitement des saignements hémorroïdaires internes et des prolapsus hémorroïdaires internes grade I à III (5,7,24-26). L'efficacité est de l'ordre de 50 à 90 % des cas à un an mais tombe à 50 % à 4 ans (27). Pour les prolapsus de grade II, leur efficacité est de 66 % à un an. Pour les grades III, les ligatures ne sont recommandées qu'en cas de prolapsus localisé, non circulaire et elles ne sont pas recommandées dans les grades IV (24) du fait d'un taux de récidive symptomatique ou d'échec primaire élevé. Des séances répétées sont le plus souvent nécessaires pour obtenir un résultat (28), idéalement après un délai de 4 semaines (29,30). Les résultats après la mise en place de 3 ligatures dans la même séance ou de 3 séances successives de ligatures uniques sont comparables.

Contre-indications

Les contre-indications habituellement retenues des ligatures élastiques hémorroïdaires, outre les impossibilités techniques de positionnement du ligateur ou les patients ne souhaitant pas de séances répétées, sont les contextes d'immunodépression sévère, les maladies de Crohn avec lésions ano-périnéales, les RCUH actives, les rectites infectieuses concomitantes, les traitements anticoagulants (31,32), les troubles de la coagulation innés ou acquis et les rectites radiques. La grossesse est une contre-indication de prudence (5) mais il ne semblerait pas exister de complications particulières, de même que dans les cas d'infections par VIH (33).

Le diabète sucré est retenu comme contre-indication par le consensus italien (25) mais pas par les recommandations françaises (5), européennes (24) ou américaines (34).

Si plusieurs équipes ont publié des résultats chez des patients ayant des traitements anticoagulants, des cirrhoses ou des troubles innés de la coagulation (33,35), le taux de saignements après ligatures doit faire discuter leur réalisation de façon très prudente. Une étude rétrospective sur 805 patients ayant eu 2 114 ligatures montre un taux de saignement après procédure de 25 % sous AVK (35) contre 7,5 % sous aspirine ou AINS et 2,5 % sans aucun traitement. De même, des accidents graves ont été soulignés en cas d'hémophilie peu sévère (36). Enfin, même si les accidents hémorragiques ne diffèrent pas chez les patients cirrhotiques (sur de petites séries : 18 cas (37), 60 cas (38)), la survenue d'une complication peut avoir des conséquences lourdes par décompensation de l'hépatopathie sous-jacente.

La prise d'aspirine n'est pas une contre-indication et ne nécessite pas son interruption. Il n'y a en revanche pas de consensus pour le clopidogrel (39,40). Cependant, celui-ci représentant 50 % des épisodes hémorragiques post-ligatures chez les patients sous antiagrégants plaquettaires (41), il semble préférable de le remplacer par de l'aspirine avant le geste et pendant 14 jours après celui-ci, jusqu'à la fin habituelle du délai de survenue de la chute d'escarre.

Enfin, les données sont faibles dans la littérature concernant l'innocuité des ligatures élastiques en cas d'antécédents d'irradiation et insuffisantes pour prendre position. Trois équipes ont utilisé les ligatures élastiques pour le traitement des saignements de rectite radique, sans complication apparente (42-44). D'autres ont en revanche observé des complications importantes ou graves (45,46). La taille des effectifs ne permet cependant pas de trancher et un antécédent d'irradiation doit inciter à la plus grande prudence dans l'utilisation de cette technique ou la contre-indiquer (24).

Effets secondaires et complications

Les ligatures élastiques peuvent avoir des effets secondaires mineurs, plus fréquents qu'avec les scléroses hémorroïdaires : malaises vagaux pouvant se produire dans les heures suivant la ligature (jusqu'à 30 % des cas dans une étude prospective (47)), douleurs dans les heures suivant la pose des élastiques, ténesmes, saignements. La douleur immédiate est le témoin d'une pose de l'élastique trop bas située sur la ligne pectinée et peut imposer son retrait immédiat. Pour cela, certains positionnent systématiquement un fil permettant le retrait en cas de complication. La douleur est plus marquée avec les aspirateurs à griffes (23). Elle est également plus fréquente et intense dans le cas des ligatures multiples (48,49).

Dans 1 à 5 % des cas, des complications peuvent survenir : thromboses hémorroïdaires internes ou externes, dysurie, priapisme, abcès périanaux. De rares cas d'hémorragies par chute d'escarre, jusqu'au 15e jour après la pose, peuvent se produire et, exceptionnellement, nécessiter une hémostase chirurgicale ou endoscopique (50).

De nombreuses complications exceptionnelles ont été décrites : tétanos avec les aspirateurs à griffes (51), abcès hépatiques (52,53), endocardite (54), abcès pelviens (55), gangrène périnéale de Fournier (56) potentiellement mortelle (57). Cette dernière complication survient habituellement 3 à 10 jours après l'acte technique et doit être soupçonnée devant l'association «douleur + fièvre + rétention urinaire + œdème» (58).

Enfin, il n'existe pas de consensus dans la littérature sur l'utilisation d'une antibiothérapie pré- et/ou postopératoire pour limiter les complications infectieuses. Les recommandations françaises plaident, en «avis d'expert», pour une antibiothérapie systématique en cas de diabète ou d'immunodépression (5), sans schéma définitivement validé. La Société Nationale Française de Colo-Proctologie (SNFCP) recommande cependant la prise de 500 mg de métronidazole *per os* 2 h 00 avant le geste puis 500 mg matin et soir pendant 3 jours (59).

Scléroses hémorroïdaires

Les scléroses hémorroïdaires sont indiquées, après échec des mesures conservatives, dans le traitement des saignements hémorroïdaires internes et des prolapsus hémorroïdaires internes grade I et II (5).

Il s'agit du premier traitement instrumental proposé dont les inventeurs restent discutés : John Morgan en 1869 à Dublin, Antoine Desgranges à Lyon ?... Elles sont réellement introduites en France en 1920 par Raoul Bensaude.

Le seul produit ayant eu l'AMM en France était le Kinurea-H®, mélange quinine-urée dichlorate. Mais, en 2016, du fait d'un désaccord entre le laboratoire fabricant et le Comité Économique des Produits de Santé, le produit n'a plus été remboursé et le fabricant a décidé de ne plus le produire. Après écoulement des stocks, la commercialisation a été définitivement interrompue en septembre 2020. Cette technique n'est donc plus accessible en 2023 en France.

Reviendra-t-elle cependant sous la forme d'une «nouvelle sclérothérapie» avec l'utilisation d'autres produits sclérosants (60) ? De multiples produits sont utilisés de par le monde (huile phréniquée 5 %, sérum salé hypertonique 23,4 %, sulfate de tétradecyl sodé, sulfate de potassium d'aluminium +/- acide tannique, dextrose 50 %...) mais ces produits ne sont pas disponibles en France. Il faudrait pour cela autoriser l'emploi du polidocanol 600, déjà disponible en France en forme liquide (Ætoxysclérol®) ou en forme de mousse qui est utilisée dans plusieurs pays, notamment européens et semble combiner efficacité et sécurité (61,62), mais dans des études pas toujours contrôlées ou de faible effectif. Enfin, certaines équipes ont associé les injections sclérosantes de polidocanol 3 % avec les ligatures élastiques («sclerobanding») (63).

Indications et efficacité

Les injections sclérosantes sont préférentiellement utilisées pour les prolapsus hémorroïdaires grade I et II (31).

Contre-indications

Les contre-indications sont identiques à celles des ligatures élastiques avec une mention particulière pour la grossesse, l'insuffisance hépato-cellulaire et l'insuffisance rénale (64).

Effets secondaires et complications

Les complications, outre des douleurs post-procédure, de la fièvre ou des ténesmes, peuvent être sérieuses : ulcères rectaux, sténoses rectales, fistules recto-vaginales (65), fasciites nécrosantes, abcès hépatiques, endocardites...

Photocoagulation infrarouge

Par une technique décrite par A. Neiger (66), un photocoagulateur à rayons infrarouges transforme en chaleur au point d'application le rayonnement émis par une ampoule de tungstène focalisé sur une tige en quartz (**figure 3**). Généralement, deux à trois points de photocoagulation sont appliqués à la base de chacun des paquets hémorroïdaires.

Figure 3

© SNFCP

Indications et efficacité

Elle n'est indiquée, après échec des mesures conservatives, que dans les saignements secondaires à une maladie hémorroïdaire interne grade I, voire II (67).

Dans des études anciennes, son efficacité immédiate est estimée entre 70 et 90 % mais tombe à un an à 40 %. Cependant, une méta-analyse récente indique des taux identiques d'efficacité, de rétention urinaire ou de saignements post-procéduraux qu'avec les ligatures élastiques, les douleurs post-opératoires étant moindres avec la photocoagulation infrarouge (68).

Contre-indications

Elle est contre-indiquée en cas de troubles de la coagulation, innés ou acquis, chez la femme enceinte ou en cas de MICI active.

Effets secondaires et complications

Hormis de rares saignements abondants par chute d'escarre autour du 10e jour après le traitement, seuls des effets mineurs ont été rapportés : gêne anale transitoire (20-35 % des cas), douleurs modérées ne dépassant pas 48 heures (4-8 % des cas), saignements minimes ou suintements séro-hémorragiques pendant une dizaine de jours (5-25 % des cas) (69).

Cryothérapie

La cryothérapie génère une nécrose du tissu muco-hémorroïdaire interne par l'application de froid par l'application d'une cryode au sommet des paquets hémorroïdaires pendant 2 à 3 mn («cryo-sclérose»). L'application plus longue («cryochirurgie») a pour but d'entrainer une nécrose plus profonde. Elle peut être associée à une ligature élastique pour accélérer le processus de nécrose («cryo-ligature»).

Indications et efficacité

Cette technique mal évaluée est considérée comme n'apportant aucun avantage par rapport aux autres techniques instrumentales précédentes, est de moins en moins utilisée et n'est plus citée dans les recommandations de la prise en charge de la maladie hémorroïdaire française, italienne, européenne et américaine.

Contre-indications

Ses contre-indications reprennent par assimilation, sans étude précise, celles des ligatures élastiques.

Effets secondaires et complications

On décrit des douleurs dans les suites immédiates (30 %), des saignements parfois importants (5 %) et des suintements anaux quasi constants avec la cryo-chirurgie (67).

Évaluation comparative des différents procédés instrumentaux entre eux

Il est classiquement décrit une efficacité supérieure des ligatures élastiques (LE) par rapport à la photocoagulation infrarouge (PIR) sur le prolapsus à un an mais avec un taux plus élevé de douleurs (69,70). Une méta-analyse plus récente (68) retrouve les mêmes résultats qu'une ancienne étude prospective (71) avec une efficacité comparable, toujours avec plus de douleurs pour la LE. En cas de saignements prédominant, sans prolapsus, la PIR semble plus efficace que la LE (69).

La LE est également plus efficace sur le prolapsus que les injections sclérosantes mais, là aussi, avec plus de douleurs (31,70,72).

Évaluation comparative des différents procédés instrumentaux et des procédures chirurgicales

Comparativement avec l'hémorroïdectomie standard, les LE sont aussi efficaces pour les grades II mais au prix de séances répétées et sont moins efficaces pour les grades III, notamment circulaires. De façon non surprenante, les LE entraînent une durée inférieure d'arrêt de travail, moins de douleur postopératoire et moins de complications à distance mais avec une satisfaction équivalente des patients (73,74).

Par rapport à l'hémorroïdopexie, les LE sont moins efficaces pour les grades II circulaires mais au prix de suites plus compliquées avec l'hémorroïdopexie (75).

En comparaison avec la ligature artérielle sous contrôle doppler +/- mucopexie, les LE répétées et le HAL n'ont pas de différence en termes de récidive sur les grades II-III. Les LE sont moins douloureuses (27).

Une étude sur 46 patients a comparé la sclérothérapie à la mousse de polidocanol 3 % dans le traitement des prolapsus grade II-III *versus* le HAL-RAR et trouve une supériorité de la sclérothérapie en termes d'efficacité (91,7 % *vs*. 68,2 %, p= 0,045) et de moindres complications (76).

Par rapport aux techniques laser (LHP® et HeLP®), les LE semblent plus douloureuses (77) et moins efficaces (78).

Traitements mini-invasifs

Les techniques mini-invasives de prise en charge de la maladie hémorroïdaire ont été développées dans le but de diminuer la douleur et les complications post-opératoires de la chirurgie classique. Elles sont caractérisées par l'absence de plaie opératoire cutanée.

Actuellement, 6 techniques sont décrites : l'hémorroïdopexie selon Longo, la ligature artérielle +/- mucopexie, l'hémorroïdoplastie laser (LHP®), la procédure de traitement des hémorroïdes au laser (HeLP®), la thermocoagulation hémorroïdaire par radiofréquence (Rafaelo®) et l'embolisation radiologique des artères hémorroïdaires (Emborrhoid).

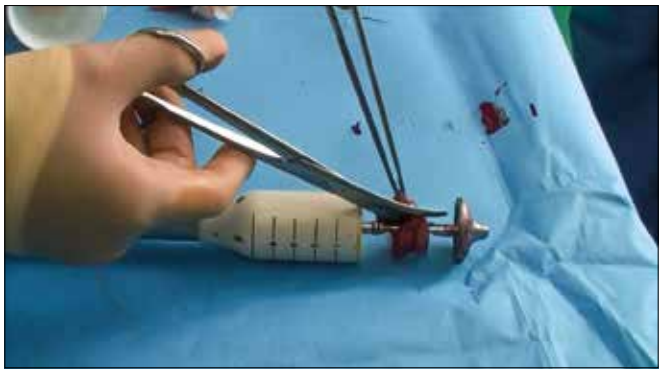
Ces différentes techniques ne sont indiquées que dans la prise en charge de la maladie hémorroïdaire interne. Elles n'ont pas de place dans le traitement des thromboses hémorroïdaires externes.

Hormis l'embolisation radiologique, l'ensemble de ces techniques est réalisé sous anesthésie générale ou rachi-anesthésie.

Hémorroïdopexie circulaire par agrafage (longo)

Le principe de l'hémorroïdopexie circulaire par agrafage ou anopexie, décrite initialement par Antonio Longo en 1998 (79), est la résection d'une collerette de muqueuse rectale par une pince mécanique utilisée par voie transanale réalisant la résection de l'excès de tissu (**figure 4**) et la suture muco-muqueuse dans le même temps par agrafage circulaire. La résection doit impérativement être réalisée au-dessus de la ligne pectinée, idéalement 4 cm au-dessus de celle-ci. Cela provoque un effet de «lifting anal» avec suspension et dévascularisation des paquets hémorroïdaires internes.

Figure 4



© SNFCP

Indications et efficacité

L'hémorroïdopexie par agrafage est indiquée dans le traitement des prolapsus hémorroïdaires internes grade II et III (24).

Elle a comme avantages, par rapport à une chirurgie hémorroïdaire classique, une moindre douleur postopératoire et une diminution franche de la durée de l'arrêt de travail postopératoire (25,80,81).

Son efficacité va de 83 à 93 %.

Cependant, le taux de récidive est 3 à 5 fois supérieur à celui d'une hémorroïdectomie standard (82,83) bien qu'il soit complexe à établir du fait de l'intégration dans de nombreuses études de prolapsus de grade IV. Si l'on ne retient que les études portant sur des prolapsus de grade III, la récidive à 10 ans est estimée pour certains jusqu'à 40 % (84,85).

Alors que l'hémorroïdopexie apporte une meilleure qualité de vie dans les premières semaines après intervention, son effet diminue avec le temps et ses scores de qualité de vie semblent inférieurs à 2 ans par rapport à ceux de l'hémorroïdectomie pédiculaire (80,86).

Contre-indications

Les contre-indications habituellement retenues pour cette procédure sont la sténose anale, la rectite radique et les suppurations anales (87). Le prolapsus hémorroïdaire extériorisé grade IV n'est qu'une contre-indication relative du

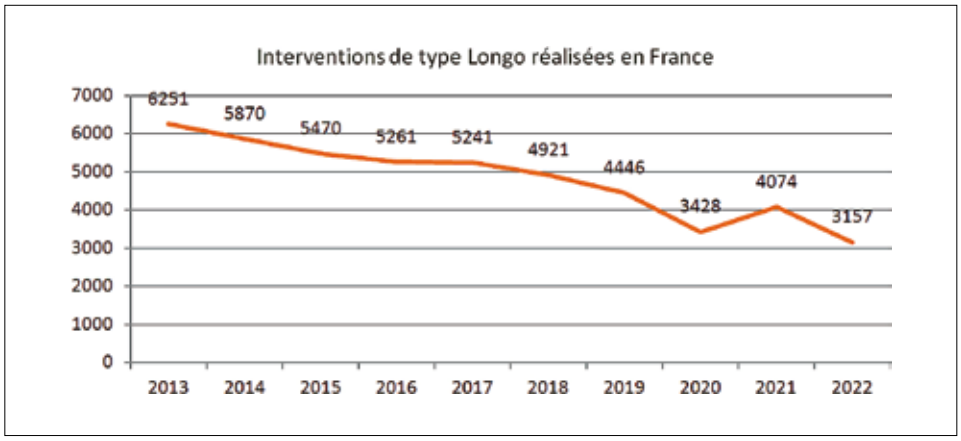
fait d'une moins bonne efficacité (même si la description des «grades IV» est très hétérogène). De même, la réalisation d'une hémorroïdopexie n'est pas recommandée en première intention en cas de pratique de relations sexuelles anales du fait des risques potentiels de blessures ou de transmissions d'infections sexuellement transmissibles liés aux agrafes.

Effets secondaires et complications

On observe des complications à distance dont la fréquence n'est pas supérieure à celles de l'hémorroïdectomie : ténesmes, douleurs chroniques, dyschésie, incontinence *de novo* (86)… En comparaison avec les autres techniques mini-invasives, elle est grevée de plus de rétentions urinaires précoces et d'incontinence fécale tardive (82).

En revanche, même si les taux de complications sont identiques à ceux de l'hémorroïdectomie standard, celles-ci peuvent être particulièrement graves, voire exceptionnellement mortelles. On décrit ainsi des hématomes pré-sacrés, des perforations rectales (88,89), des nécroses rectales, des sténoses rectales, des fistules recto-vaginales, des cellulites pelviennes, des péritonites, des rétropneumopéritoines avec pneumomédiastins, des décès (90)… Si cette technique comprend une courbe d'apprentissage pouvant expliquer des complications par «erreurs de jeunesse», une revue de 1 107 interventions de 12 centres italiens a montré que 65 % des complications survenaient chez des chirurgiens «expérimentés» (91). L'hémorroïdopexie avait rendu de bons services lorsqu'elle était la seule alternative à l'hémorroïdectomie pédiculaire mais ses risques particuliers et le développement d'autres techniques réellement mini-invasives, moins douloureuses et grevées de moins de complications, expliquent son abandon progressif (11), abandon clairement demandé depuis plusieurs années (92). Les données du PMSI montrent une diminution de son utilisation en France de plus de 50 % depuis 2013 (**figure 5**), la faisant passer à 12,3 % des interventions hémorroïdaires effectuées en 2022 contre 23 % en 2013. L'évolution est la même à l'étranger, y compris dans sa patrie d'origine, puisqu'en Italie sa part est passée de 35 % en 2007 à 5 % en 2018 (11). La fiche d'information de la SNFCP souligne les dangers propres de cette technique qui, s'ils sont clairement expliqués aux patients, devraient peut-être les faire réfléchir à deux fois avant d'y recourir…

Figure 5 : Évolution du nombre des interventions de type Longo réalisées en France entre 2013 et 2022



(source : https://www.scansante.fr/applications/statistiques-activite-MCO-par-diagnostique-et-actes)

Ligature artérielle guidée par doppler +/- mucopexie

Initialement proposée par Morinaga en 1995 (93), cette technique n'a vraiment pris son essor qu'au milieu des années 2000 avec la mise à disposition d'anuscopes fenêtrés intégrant une sonde Doppler pour le repérage artériel hémorroïdaire. La ligature artérielle seule (Hemorroidal Artery Ligature ou HAL), grâce à une aiguille manœuvrée au travers de la fenêtre de l'anuscope (**figure 6**), a pour but de «désartérialiser» les plexus hémorroïdaires tout en maintenant le retour veineux. Devant des résultats moyens, la technique a évolué en 2007 (94) avec le rajout quasi systématique d'une mucopexie fixant au plan profond le paquet hémorroïdaire prolabé. On dispose en France des appareils HAL-RAR® (HAL-Rectal Anal Repair) d'AMI, Anuphone® de Legrand et THD® (Transanal Hemorroidal Desarterialization) de THD SpA.

Figure 6

© SNFCP

Indications et efficacité

La ligature artérielle guidée par Doppler +/- mucopexie est indiquée dans le traitement des prolapsus hémorroïdaires internes grade II-III.

L'efficacité de la ligature sous Doppler seule est de 73 % à 5 ans. Si on l'associe à une mucopexie, l'efficacité globale à 38 mois est de 88 % ou de 76 % à 7 ans. Le taux de récidive semble situé entre 8 et 20 % (25,95-97) et jusqu'à 36,5 % à 5 ans (98).

Des études ont porté sur le traitement des prolapsus de grade IV, systématiquement avec mucopexie. Le taux de récidive serait de 3 à 9 % à 3 ans (99,100).

L'intérêt du repérage par sonde Doppler pour réaliser les ligatures artérielles reste discuté (101-105). En théorie, la ligature de 6 artères (à 1, 3, 5, 7, 9 et 11 heures en position opératoire de la taille) peut être effectuée sans repérage Doppler avec des résultats identiques sans nécessité de recourir à un matériel coûteux. Néanmoins, un tiers des patients aurait des pédicules artériels supplémentaires non pris en charge dans ce cas par les ligatures faites sans repérage Doppler ce qui en rendrait l'utilisation nécessaire (106-108).

Cependant, les niveaux de preuve des études réalisées ne permettent pas d'établir de recommandations formelles. Selon les recommandations

européennes, seule la mucopexie serait indiquée, l'intérêt du Doppler restant discuté (24).

Contre-indications

Il s'agit des contre-indications classiques de toute chirurgie hémorroïdaire : les maladies de Crohn avec lésions ano-périnéales, les RCUH actives (109), les rectites infectieuses concomitantes, les rectites radiques…

Effets secondaires et complications

La ligature artérielle sous contrôle Doppler, éventuellement associée à une mucopexie, a une morbidité faible avec des complications immédiates souvent mineures (saignements [0-8 %], douleurs [18,5 %], ténesmes [10 à 24 %] et thromboses [3 à 8,6 %]) (96,107). D'autres complications immédiates ont été décrites (dyschésie [1,8 %], rétentions urinaires [5,5 %], fistules [0,5 %] et hématomes sous-muqueux [3,7 %]) (67).

À ce jour, aucune complication grave menaçant le pronostic vital n'a été rapportée.

Hémorroïdoplastie laser (LHP®)

L'hémorroïdoplastie laser (LHP®), initialement décrite en 2007, a pour but, par l'application sous-muqueuse de laser, de diminuer le flux sanguin hémorroïdaire en coagulant les branches terminales des artères hémorroïdaires supérieures. Elle nécessite cependant une minime incision cutanée à la base des paquets hémorroïdaires pour insérer la sonde laser après création d'un tunnel sous-muqueux le long du canal anal jusqu'au bas rectum (110) (**figure 7**).

Figure 7

© SNFCP

Elle n'a fait l'objet que d'un nombre restreint d'études rendant difficile son évaluation correcte.

Indications et efficacité

La LHP® est proposée dans le traitement des prolapsus hémorroïdaires internes grade II-III et les recommandations européennes (24) et italiennes (25) considèrent qu'elle peut être «envisagée» avec un «faible niveau de preuves».

La récidive est de 12,5 % à un an selon Poskus (111). L'efficacité à 5 ans serait, sans différence significative entre les grades, de 61 % pour les grades II et 67 % pour les grades III (112).

Une étude française a relevé une efficacité à 1 an de 29 % seulement (113) contre 75 % dans une étude australienne (114). Cependant, ces études ne comprennent que de petits effectifs rendant difficile une extrapolation.

Enfin, une étude prospective ne la recommande pas en cas de prolapsus circulaire (115). Une autre ne trouve pas de gain d'efficacité avec l'utilisation concomitante d'un guidage Doppler (116).

Contre-indications

Il n'existe aucune donnée publiée sur ce point. Il semble raisonnable de reprendre les contre-indications habituelles dans l'attente d'études éventuelles, à savoir la grossesse, les maladies de Crohn avec lésions ano-périnéales, les RCUH actives (109), les rectites infectieuses concomitantes, les rectites radiques, les troubles de coagulation…

Effets secondaires et complications

Cette technique semble peu douloureuse (117-119) et statiquement inférieure à celle des autres prises en charge chirurgicales comparées (120). La reprise d'activité est très rapide (121).

Deux revues systématiques de la littérature (77,122) n'ont pas retrouvé de complications graves, mais Faes (112) a observé des abcès et fistules dans 6 % des cas et l'équipe de l'Hôpital St-Joseph (Paris) a décrit des complications sérieuses dans 18 % des cas (abcès et fistules intersphinctériennes ou transsphinctériennes hautes) (113) conduisant cette équipe à reconsidérer l'intérêt de la technique et à ne pas la recommander en routine (effet centre ?).

Procédure laser (HeLP®)

La technique HeLP® (Hemorrhoidal Laser Procedure), décrite depuis 2009 (123), induit une désartérialisation du tissu hémorroïdaire par coagulation laser des artères hémorroïdaires internes repérées par guidage Doppler à l'aide d'une diode de 980-nm (124,125). Cette intervention ne comporte pas d'incision cutanée, contrairement à la LHP®, le traitement étant réalisé par application transmuqueuse au-dessus de la ligne pectinée.

Elle peut être associée à une mucopexie (HeLPexx) (126).

Comme la LHP®, elle n'a fait l'objet que d'un nombre restreint d'études rendant difficile son évaluation correcte.

Indications et efficacité

La technique HeLP® est proposée dans le traitement des prolapsus hémorroïdaires internes grade II-III (120), surtout avec saignements, et les recommandations européennes (24) et italiennes (25) considèrent qu'elle peut être «envisagée» avec un «faible niveau de preuves».

L'efficacité est estimée entre 60 et 90 % (127-130) à un an. La récidive ne peut pas être évaluée avec les données disponibles.

Contre-indications

Il n'existe aucune donnée publiée sur ce point. Il semble raisonnable de reprendre les contre-indications habituelles dans l'attente d'études éventuelles, à savoir la grossesse, les maladies de Crohn avec lésions ano-périnéales, les RCUH actives (109), les rectites infectieuses concomitantes, les rectites radiques, les troubles de coagulation…

Effets secondaires et complications

Les complications peropératoires sont dominées par les saignements dans 8 % des cas (120).

Deux publications ont relevé la survenue d'une occlusion intestinale postopératoire après HeLP® par hématome pariétal rectal ayant nécessité une colostomie de décharge (131,132).

Tableau 2 : Liste des études publiées sur la radiofréquence hémorroïdaire (avec utilisation d'une sonde de radiofréquence transfixiante) au 31/12/2022

Référence	Date de publication	Type d'étude	Nombre de patients traités initialement	Nombre de patients en fin d'étude	Suivi Moyen (mois)	Suivi Maxi (mois)	Grade (Goligher)	Récidive (%)
Duben (134)	11/2008	PROSP	18	5	?	12	III-IV	?
Duben (136)	03/2013	PROSP	71	25	< 18	18	III-IV	?
Schäfer (137)	06/2018	PROSP	102	70	6	6	III	?
Shikhmetov (138)	2018	PROSP	23 (RFA +HAL-RAR)	23	?	12	III-IV	0 % à 12 mois
Duben (139)	07/2018	PROSP	217	?	?	120	III-IV	4 % à 14 mois
Eddama (140)	08/2019	PROSP	27	27	20	32	II-IV	4 % à 20 mois
Didelot (135)	03/2021	RETROSP	42	39	15	30	II-IV	?
Drissi (141)	10/2021	PROSP	74	74	3	3	II-IV	7 % à 3 mois
Hassan (142)	08/2021	PROSP	42	42	?	12	I-III	12 % à 12 mois
Gandhi (143)	06/2022	RETROSP	47	45	?	?	II-IV	7 % à 2 mois
Tolksdorf (144)	06/2022	PROSP	98	73	?	24	III	17,8 % à 24 mois
Didelot (145)	10/2022	RETROSP	124	107	30	62	II-IV	21 % à 30 mois

Thermocoagulation hémorroïdaire par radiofréquence

L'utilisation de la thermocoagulation par radiofréquence pour traiter la maladie hémorroïdaire interne a été décrite pour la première fois en 2002 mais en appliquant une électrode bille à la surface des paquets hémorroïdaires (133). En 2008, la technique fut modifiée par l'utilisation d'une électrode transfixiante (134). Elle est utilisée en France depuis 2016 sous l'appellation «procédure Rafaelo®» et a été étudiée pour la première fois en 2018 (135). Peu d'études ont été publiées à ce jour (**tableau 2**).

Le principe est l'obtention d'une fibrose du tissu hémorroïdaire par l'introduction d'une sonde électrode (sonde HPR45i® [F-Care-Systems, Anvers, Belgique]) au sommet des paquets hémorroïdaires, au-dessus de la ligne pectinée, selon un angle de 30°, délivrant des ondes de radiofréquence basse température à 4 MHz. La fibrose se développe progressivement et le résultat final est constaté après 4 à 8 semaines.

Figure 8

© JM DIDELOT

L'intervention est majoritairement réalisée au travers d'un anuscope fenêtré mais peut également être effectuée, plus simplement, par traction des paquets hémorroïdaires à l'extérieur du canal anal (135) (**figure 8**).

Indications et efficacité

La radiofréquence hémorroïdaire est proposée dans le traitement des prolapsus et des saignements des hémorroïdes grade II à IV.

Il s'agit d'une procédure ambulatoire n'entrainant qu'un arrêt de travail moyen limité, de l'ordre de 2 (140) à 3 (145) jours.

L'efficacité immédiate sur le prolapsus ou les saignements varie de 87 à 96 % (136,144,141). Dans notre étude, l'efficacité est supérieure sur les saignements avec 52 % d'absence de saignements à 30 mois. Pour les patients restant, les saignements diminuent significativement d'une intensité de 7/10 (Échelle Verbale Analogique) à 3/10. La disparition complète du prolapsus n'est retrouvée que dans 30 % des cas à 30 mois (8-62 mois) mais, chez les 70 % restants, on constate une régression d'un grade III à un grade II. L'ensemble de ces résultats confère une amélioration significative de la

qualité de vie évaluée par le score HEMO-FISS (146) et un taux de satisfaction de +4/5 à 30 mois (145).

La récidive est estimée entre 0 et 12 % à un an et à 21 % à 30 mois (145).

Contre-indications

Outre la maladie hémorroïdaire externe, cette intervention reprend les contre-indications classiques des interventions hémorroïdaires : les MICI actives, les rectites infectieuses concomitantes, les traitements anticoagulants, les troubles de la coagulation innés ou acquis et les rectites radiques. Ces contre-indications ne sont que des avis d'experts et n'ont pas été étudiées.

Effets secondaires et complications

Les suites opératoires sont habituellement peu douloureuses, 60 (144) à 66 % (145) des patients ne prenant aucun antalgique après l'intervention.

Les complications observées en réalisant l'intervention par traction des pédicules hémorroïdaires à l'extérieur du canal anal sont représentées exclusivement par des thromboses hémorroïdaires externes précoces (8,4 %). Aucune complication à distance n'a été observée jusqu'à 62 mois après l'intervention (145).

Les études ayant étudié la technique réalisée au travers d'un anuscope ont décrit la survenue d'abcès anaux, parfois avec fistules intersphinctériennes (141,147).

Embolisation des artères hémorroïdaires

Alors que le principe en a été étudié depuis de nombreuses années (148,149), l'embolisation des artères hémorroïdaires (Emborrhoid) est une technique mini-invasive véritablement proposée en 2014 par une équipe marseillaise (150,151). Elle consiste à emboliser de façon supersélective les artères hémorroïdaires en cathétérisant, par l'artère radiale ou l'artère fémorale, l'artère mésentérique inférieure puis les artères rectales supérieures. Différents agents, coils, gels ou particules, sont utilisés (152-154).

Indications et efficacité

La technique Emborrhoid est proposée dans le traitement des saignements des prolapsus hémorroïdaires de grade I à III en cas de contre-indications opératoires (patients cirrhotiques, troubles de coagulation, insuffisants cardiaques ou pulmonaires, MICI, rectite radique...) (155) mais certains la proposent en première intention. Sa faisabilité semble élevée avec un taux de réussite technique de 99 % (156).

On note une efficacité avec interruption des besoins transfusionnels chez 18 patients sur 21 au terme d'un suivi moyen de 18,5 mois (155). Les pourcentages d'efficacité varient de 63 à 97 %. Une revue de la littérature conclue à un taux d'efficacité de 82 % (156). Mais, du fait de l'absence d'essais de bonne qualité avec des effectifs suffisants et avec des techniques standardisées, il n'est pas possible de conclure quant à son efficacité et son intérêt dans la prise en charge hémorroïdaire (157). De même, le taux de récidive n'a été évalué que dans une étude et estimé à 14 % à un an (155).

Contre-indications

Il n'existe aucune donnée consensuelle proctologique publiée sur ce point en dehors des prolapsus hémorroïdaires de grade IV (153). On retient par ailleurs les contre-indications classiques des injections de produits de contraste iodé (insuffisance rénale sévère et allergie à l'iode injectable (158)).

Effets secondaires et complications

Des douleurs passagères peuvent être observées, de façon cependant inconstante.

Une seule publication a fait état d'une ischémie recto-sigmoïdienne avec sténose rectale séquellaire et persistance des saignements (159).

Évaluation comparative des différents procédés mini-invasifs

Comparaison avec l'hémorroïdectomie classique

Toutes les méthodes mini-invasives sont, de façon attendue, moins douloureuses que l'hémorroïdectomie, ont moins de risque hémorragique postopératoire et permettent un retour à l'activité plus rapide.

L'hémorroïdopexie et les ligatures sous contrôle Doppler +/- mucopexie ont une efficacité immédiate quasiment comparable à l'hémorroïdectomie mais le taux de récidive à long terme est nettement plus important (jusqu'à 40 % à 10 ans avec le Longo ou 25 % à 3 ans pour les ligatures Doppler). Les complications de l'hémorroïdopexie, quoique comparables en nombre, peuvent être beaucoup plus graves qu'avec l'hémorroïdectomie classique.

Il n'est pas possible de conclure sur la différence en termes de récidive après LHP® et HeLP® ou hémorroïdectomie classique, les études étant discordantes.

Il n'y a aucune étude comparative entre la radiofréquence type Rafaelo® ou la technique Emborrhoid et l'hémorroïdectomie classique.

Comparaison entre techniques mini-invasives

La ligature sous contrôle Doppler avec mucopexie est aussi efficace que l'hémorroïdopexie par agrafage, sans en comprendre les risques graves (160-162), argument supplémentaire pour ne réserver le Longo qu'à des cas très particuliers et la remplacer dans la pratique courante par la ligature Doppler (ou la radiofréquence hémorroïdaire mais sans certitude pour cette dernière du fait de l'absence de données suffisantes disponibles).

Il n'existe pas de données concernant la comparaison entre les autres techniques mini-invasives entre elles.

Comparaison de l'efficacité et des taux de récidive des différents procédés mini-invasifs

Le **tableau 3** compare l'efficacité moyenne des différentes techniques, leurs taux de récidive au-delà d'un an et les taux de réintervention observés pour chaque technique.

L'heure du choix : peut-on éviter le Milligan-Morgan ?

Les modifications anatomiques consécutives à l'hémorroïdectomie classique, ses risques postopératoires d'incontinence ou de sténose et ses suites particulièrement douloureuses et redoutées par les patients ont incité à l'utilisation première de traitements instrumentaux, facilement réalisables en consultation, et au développement de plusieurs techniques chirurgicales ou radiologiques mini-invasives. Il est donc possible d'éviter le Milligan-Morgan grâce à l'ensemble de ces procédés.

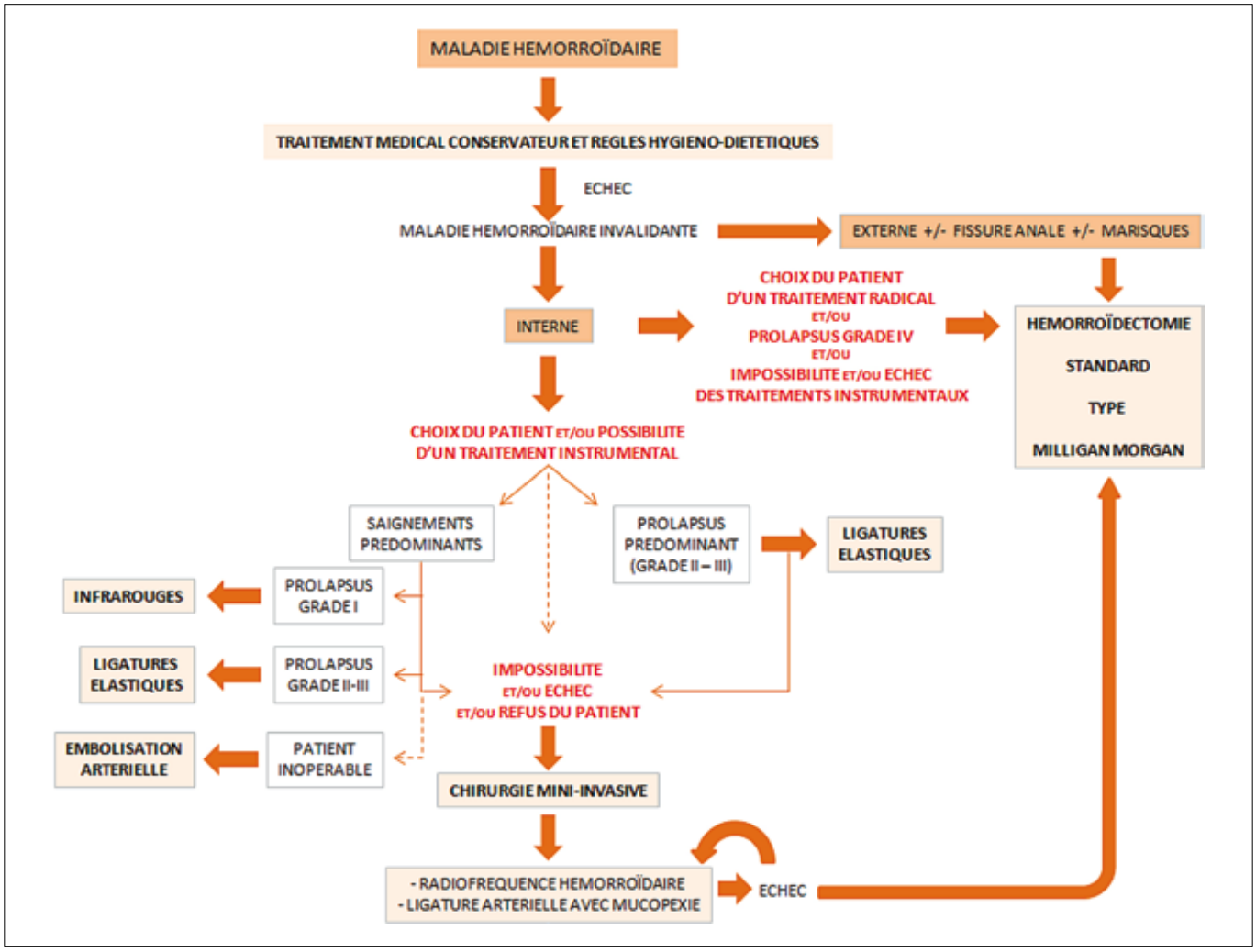
Tableau 3 : Comparaison de l'effet des différentes techniques mini-invasives

	Efficacité	Récidive > 1 an	Taux de réintervention
Hémorroïdectomie standard	> 95 %	0-4 %	< 4 %
Hémorroïdopexie	83-93 %	1-47 %	7-15 %
Ligatures artérielles Doppler +/- mucopexie	78-97 %	3-36 %	7-11 %
Hémorroïdoplastie laser (LHP®)	60-97 %	0-36 %	0-55 %
Procédure laser (HeLP®)	60-90 %	5-9 %	8 %
Radiofréquence Rafaelo®	87-96 %	21 %	6 %
Emborrhoid	82 %	5-9 %	---

Mais, le doit-on ? Oui, lorsqu'il n'est pas nécessaire. Il faut garder à l'esprit que le premier temps de la prise en charge de la maladie hémorroïdaire repose sur le respect de règles classiques d'hygiène défécatoire.

Oui, lorsqu'il est dangereux pour le patient. Ainsi, en plus des contre-indications classiques de toute chirurgie anale (MICI active, antécédent de radiothérapie ano-périnéale…), s'il existe un risque d'incontinence ou de sa survenue, par exemple lors de patients ayant un anus lésé (antécédents de chirurgie anale, complications obstétricales…), la réalisation d'une hémorroïdectomie complémentaire faisant baisser le tonus de base du canal anal est potentiellement dangereuse et à éviter. Avant toute indication de Milligan-Morgan, une évaluation au moins clinique de la tonicité sphinctérienne s'impose. De la même façon, le risque de rétrécissement du canal anal ou de troubles de la sensibilité anale après chirurgie classique peut constituer un handicap majeur pour des patients souhaitant conserver une sexualité anale.

Figure 9 : Algorithme décisionnel dans la prise en charge de la maladie hémorroïdaire interne



Oui, si l'on peut faire plus simple. Comme l'a dit Aristote, «de deux maux, choisir le moindre». Mais les alternatives à l'hémorroïdectomie pédiculaire classique ne sont pas adaptées à toutes les situations ou sont contre-indiquées. Ainsi, ces techniques ne peuvent pas remplacer l'hémorroïdectomie standard en cas de maladie thrombotique hémorroïdaire prédominante, en cas de marisques développées invalidantes, en cas de fissure anale ou de fistule anale associées ou en présence d'un volumineux prolapsus hémorroïdaire grade IV. De même, il est classiquement contre-indiqué de proposer une hémorroïdopexie pour les patients ayant des rapports anaux du fait du risque de blessure du pénis ou de perforation des préservatifs par les agrafes résiduelles. Enfin, pour des patients fragiles, sous anticoagulants, il peut être préférable de proposer une hémorroïdectomie standard pour ne prendre un risque (post)opératoire qu'une seule fois tout en minimisant le risque de récidive.

Oui, si le patient le souhaite et qu'il ne se trouve pas dans les situations précédentes. En effet, la prise en charge médicale change peu à peu de paradigme, le patient devenant un acteur de sa propre prise en charge et renvoyant le praticien à la doctrine hippocratique, «*primum non nocere*». Il peut choisir, pour ses propres raisons, une chirurgie radicale. Il doit en tout cas être parfaitement renseigné sur les différentes possibilités thérapeutiques et en partager le choix. S'il a opté pour une prise en charge instrumentale ou mini-invasive, les résultats seront parfois moins bons aux yeux du clinicien mais ils pourront être considérés comme très satisfaisants pour le patient en termes de qualité de vie. La recherche de la «correction à tout prix» n'est plus l'objectif principal pour une pathologie le plus souvent bénigne et de confort. Mais que choisir ? Si le choix dépend des habitudes du praticien, du matériel dont il dispose et des souhaits du patient, on peut élaborer une prise en charge graduée sachant que le recours au Milligan-Morgan reste toujours possible en cas d'échec. On peut ainsi proposer un algorithme décisionnel synthétisant les propositions thérapeutiques (**figure 9**).

Non car, même si le Milligan-Morgan tendra vraisemblablement à reculer en France grâce à l'avènement des techniques mini-invasives de traitement de la maladie hémorroïdaire, il n'est cependant pas toujours possible de se passer du Milligan-Morgan. Il importe de garder à l'esprit que l'hémorroïdectomie standard reste une intervention extrêmement efficace qui doit être proposée aux patients, en leur en expliquant ses risques mais aussi ses avantages, afin qu'au final ils soient soulagés de leur fardeau hémorroïdaire et ne retardent pas inutilement leur prise en charge.

Références

1. Riss S, Weiser FA, Schwameis K, Riss T, Mittlböck M, Steiner G, *et al.* The prevalence of hemorrhoids in adults. Int J Colorectal Dis. févr 2012;27(2):215-20.
2. Nelson RL, Abcarian H, Davis FG, Persky V. Prevalence of benign anorectal disease in a randomly selected population. Dis Colon Rectum. avr 1995;38(4):341-4.
3. Tournu G, Abramowitz L, Couffignal C, Juguet F, Sénéjoux A, Berger S, *et al.* Prevalence of anal symptoms in general practice: a prospective study. BMC Fam Pract. 3 août 2017;18(1):78.
4. Sheikh P, Régnier C, Goron F, Salmat G. The prevalence, characteristics and treatment of hemorrhoidal disease: results of an international web-based survey. J Comp Eff Res. déc 2020;9(17):1219-32.
5. Higuero T, Abramowitz L, Castinel A, Fathallah N, Hemery P, Laclotte, *et al.* Guidelines for the treatment of hemorrhoids (short report). J Visc Surg. juin 2016;153(3):213-8.
6. Abramowitz L, Godeberge P, Staumont G, Soudan D. Recommandations pour la pratique clinique sur le traitement de la maladie hémorroïdaire. Gynécologie Obstétrique Fertil. déc 2001;29(12):942-51.
7. Muldoon R. Review of American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Hemorrhoids. JAMA Surg. 1 août 2020;155(8):773.
8. Milligan ETC, Naunton Morgan C, Jones Lionel E, Officer R. Surgical anatomy of the canal anal, and the operative treatment of haemorrhoids. The Lancet. nov 1937;230(5959):1119-24.
9. Ferguson JA, Heaton RJ. Closed hemorrhoidectomy. Dis Colon Rectum. mars 1959;2(2):176-9.
10. Leventoglu S, Mentes B, Balci B, Kebiz HC. New Techniques in Hemorrhoidal Disease but the Same Old Problem: Anal Stenosis. Med Kaunas Lith. 1 mars 2022;58(3):362.
11. Altomare DF, Picciariello A, Pecorella G, Milito G, Naldini G, Amato A, *et al.* Surgical management of haemorrhoids: an Italian survey of over 32 000 patients over 17 years. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. déc 2018;20(12):1117-24.
12. Van Tol RR, Bruijnen MPA, Melenhorst J, van Kuijk SMJ, Stassen LPS, Breukink SO. A national evaluation of the management practices of hemorrhoidal disease in the Netherlands. Int J Colorectal Dis. mai 2018;33(5):577-88.
13. Picciariello A, Tsarkov PV, Papagni V, Efetov S, Markaryan DR, Tulina I, *et al.* Classifications and Clinical Assessment of Haemorrhoids: The Proctologist's Corner. Rev Recent Clin Trials. 15 févr 2021;16(1):10-6.
14. Goligher JC, Leacock AG, Brossy JJ. The surgical anatomy of the anal canal. Br J Surg. juill 1955;43(177):51-61.
15. Kraemer M, Kara D, Rzepisko M, Sayfan J. A simple tool to evaluate common disorders: validation of a "proctological symptom scale". Int J Colorectal Dis. mai 2015;30(5):679-82.
16. Tarasconi A, Perrone G, Davies J, Coimbra R, Moore E, Azzaroli F, *et al.* Anorectal emergencies: WSES-AAST guidelines. World J Emerg Surg. déc 2021;16(1):48.
17. Pata F, Gallo G, Pellino G, Vigorita V, Podda M, Di Saverio S, *et al.* Evolution of Surgical Management of Hemorrhoidal Disease: An Historical Overview. Front Surg. 2021;8:727059.
18. Blaisdell PC. Office ligation of internal hemorrhoids. Am J Surg. sept 1958;96(3):401-4.
19. Barron J, Fallis LS. Non-operative treatment of internal hemorrhoids. Can Med Assoc J. 11 avr 1964;90:910-4.
20. Jutabha R, Jensen DM, Chavalitdhamrong D. Randomized prospective study of endoscopic rubber band ligation compared with bipolar coagulation for chronically bleeding internal hemorrhoids. Am J Gastroenterol. août 2009;104(8):2057-64.
21. Schleinstein HP, Averbach M, Averbach P, Correa PAFP, Popoutchi P, Rossini LGB. Endoscopic band ligation for the treatment of hemorrhoidal disease. Arq Gastroenterol. 20 mai 2019;56(1):22-7.
22. Su MY, Chiu CT, Lin WP, Hsu CM, Chen PC. Long-term outcome and efficacy of endoscopic hemorrhoid ligation for symptomatic internal hemorrhoids. World J Gastroenterol. 21 mai 2011;17(19):2431-6.
23. Ramzisham ARM, Sagap I, Nadeson S, Ali IM, Hasni MJ. Prospective Randomized Clinical Trial on Suction Elastic Band Ligator Versus Forceps Ligator in the Treatment of Haemorrhoids. Asian J Surg. oct 2005;28(4):241-5.
24. Van Tol RR, Kleijnen J, Watson AJM, Jongen J, Altomare DF, Qvist N, *et al*. European Society of ColoProctology: guideline for haemorrhoidal disease. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. juin 2020;22(6):650-62.

25. Gallo G, Martellucci J, Sturiale A, Clerico G, Milito G, Marino F, *et al.* Consensus statement of the Italian society of colorectal surgery (SICCR): management and treatment of hemorrhoidal disease. Tech Coloproctology. févr 2020;24(2):145-64.

26. Brown S, Girling C, Thapa Magar H, Chaudry A, Bhatti B, Sayers A, *et al.* Guidelines, guidelines and more guidelines for haemorrhoid treatment: A review to sort the wheat from the chaff. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. juin 2022;24(6):764-72.

27. Brown S, Tiernan J, Biggs K, Hind D, Shephard N, Bradburn M, *et al.* The HubBLe Trial: haemorrhoidal artery ligation (HAL) versus rubber band ligation (RBL) for symptomatic second- and third-degree haemorrhoids: a multicentre randomised controlled trial and health-economic evaluation. Health Technol Assess Winch Engl. nov 2016;20(88):1-150.

28. Dekker L, Bak MTJ, Bemelman WA, Felt-Bersma RJF, Han-Geurts IJM. Hemorrhoidectomy *versus* rubber band ligation in grade III hemorrhoidal disease: a large retrospective cohort study with long-term follow-up. Ann Coloproctology. avr 2022;38(2):146-52.

29. Poon GP, Chu KW, Lau WY, Lee JM, Yeung C, Fan ST, *et al*. Conventional *vs*. triple rubber band ligation for hemorrhoids. A prospective, randomized trial. Dis Colon Rectum. déc 1986;29(12):836-8.

30. Khubchandani IT. A randomized comparison of single and multiple rubber band ligations. Dis Colon Rectum. nov 1983;26(11):705-8.

31. Tutino R, Massani M, Jospin Kamdem Mambou L, Venturelli P, Della Valle I, Melfa G, *et al.* A Stepwise Proposal for Low-Grade Hemorrhoidal Disease: Injection Sclerotherapy as a First-Line Treatment and Rubber Band Ligation for Persistent Relapses. Front Surg. 2021;8:782800.

32. McKeown DG, Goldstein S. Hemorrhoid Banding. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558967/

33. Stavrou G, Tzikos G, Malliou P, Panidis S, Kotzampassi K. Rubber band ligation of hemorrhoids: is the procedure effective for the immunocompromised, hemophiliacs and pregnant women? Ann Gastroenterol. oct 2022;35(5):509-13.

34. Davis BR, Lee-Kong SA, Migaly J, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Hemorrhoids. Dis Colon Rectum. mars 2018;61(3):284-92.

35. Iyer VS, Shrier I, Gordon PH. Long-term outcome of rubber band ligation for symptomatic primary and recurrent internal hemorrhoids. Dis Colon Rectum. août 2004;47(8):1364-70.

36. Jiang X, Xu M, Ding Y, Cao Y, Pan Y. Recurrent bleeding after rubber band ligation diagnosed as mild hemophilia B: a case report and literature review. BMC Surg. 1 avr 2022;22(1):124.

37. Komborozos VA, Skrekas GJ, Pissiotis CA. Rubber band ligation of symptomatic internal hemorrhoids: results of 500 cases. Dig Surg. 2000;17(1):71-6.

38. Awad AE, Soliman HH, Saif SALA, Darwish AMN, Mosaad S, Elfert AA. A prospective randomised comparative study of endoscopic band ligation *versus* injection sclerotherapy of bleeding internal haemorrhoids in patients with liver cirrhosis. Arab J Gastroenterol Off Publ Pan-Arab Assoc Gastroenterol. juin 2012;13(2):77-81.

39. Hite N, Klinger AL, Miller P, Beck DE, Whitlow CB, Hicks TC, *et al.* Clopidogrel bisulfate (Plavix) does not increase bleeding complications in patients undergoing rubber band ligation for symptomatic hemorrhoids. J Surg Res. sept 2018;229:230-3.

40. Beattie GC, Rao MM, Campbell WJ. Secondary haemorrhage after rubber band ligation of haemorrhoids in patients taking clopidogrel--a cautionary note. Ulster Med J. nov 2004;73(2):139-41.

41. Nelson RS, Ewing BM, Ternent C, Shashidharan M, Blatchford GJ, Thorson AG. Risk of late bleeding following hemorrhoidal banding in patients on antithrombotic prophylaxis. Am J Surg. déc 2008;196(6):994-9; discussion 999.

42. De Robles MS, Young CJ. Rubber Band Ligation of Hemorrhoids is often a Necessary Complement in the Management of Hemorrhagic Radiation Proctitis. Scand J Surg SJS Off Organ Finn Surg Soc Scand Surg Soc. juin 2020;109(2):108-14.

43. Hawkins M, Billingham R, Bastawrous A. Hemorrhoid management in patients with radiation proctitis. Int J Colorectal Dis. déc 2012;27(12):1673-7.

44. Lamonaca L, Auriemma F, Paduano D, Bianchetti M, Spatola F, Galtieri P, *et al.* Rectal band ligation as a treatment for chronic radiation proctitis: a feasibility study. Endosc Int Open. juin 2022;10(6):E787-90.

45. Pita I, Bastos P, Dinis-Ribeiro M. Pelvic Catastrophe after Elastic Band Ligation in an Irradiated Rectum. GE - Port J Gastroenterol. 2018;25(1):42-6.

46. Thornhill JA, Long RM, Neary P, O'Connor HJ, Ryan B, Fraser I. The pitfalls of treating anorectal conditions after radiotherapy for prostate cancer. Ir Med J. mars 2012;105(3):91-3.

47. Watson NFS, Liptrott S, Maxwell-Armstrong CA. A prospective audit of early pain and patient satisfaction following out-patient band ligation of haemorrhoids. Ann R Coll Surg Engl. mai 2006;88(3):275-9.

48. Komporozos V, Ziozia V, Komporozou A, Stravodimos G, Kolinioti A, Papazoglou A. Rubber band ligation of symptomatic hemorrhoids: an old solution to an everyday problem. Int J Colorectal Dis. août 2021;36(8):1723-9.

49. Lee HH, Spencer RJ, Beart RW. Multiple hemorrhoidal bandings in a single session. Dis Colon Rectum. janv 1994;37(1):37-41.

50. Jiang YD, Liu Y, Wu JD, Li GP, Liu J, Hou XH, *et al.* Massive gastrointestinal bleeding after endoscopic rubber band ligation of internal hemorrhoids: A case report. World J Clin Cases. 6 juill 2022;10(19):6656-63.

51. Kasher JA, Mathisen G. Acquiring tetanus after hemorrhoid banding and other gastrointestinal procedures. J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract. avr 2007;11(4):515-9.

52. Parker R, Gul R, Bucknall V, Bowley D, Karandikar S. Double jeopardy: pyogenic liver abscess and massive secondary rectal haemorrhage after rubber band ligation of haemorrhoids. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. juill 2011;13(7):e184.

53. Ku JJK, Marfan M, Wall D. Pyogenic liver abscess after haemorrhoidal banding. ANZ J Surg. sept 2005;75(9):828-30.

54. Tejirian T, Abbas MA. Bacterial endocarditis following rubber band ligation in a patient with a ventricular septal defect: report of a case and guideline analysis. Dis Colon Rectum. déc 2006;49(12):1931-3.

55. Misheva B, Hajjar R, Mercier F, Schwenter F, Sebajang H. Conservative management of pelvic sepsis with severe shock and multiple organ dysfunction syndrome after rubber-band ligation of internal haemorrhoids: surgery is not the only option. J Surg Case Rep. août 2018;2018(8):rjy199.

56. Subramaniam D, Hureibi K, Zia K, Uheba M. The development of Fournier's gangrene following rubber band ligation of haemorrhoids. BMJ Case Rep. 28 nov 2013;2013:bcr2013201474.

57. McCloud JM, Jameson JS, Scott AND. Life-threatening sepsis following treatment for haemorrhoids: a systematic review. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. nov 2006;8(9):748-55.

58. Albuquerque A. Rubber band ligation of hemorrhoids: A guide for complications. World J Gastrointest Surg. 27 sept 2016;8(9):614-20.

59. Société Nationale Française de Colo-Proctologie. Fiche technique : Traitement des hémorroïdes par ligature élastique. Disponible sur: https://www.snfcp.org/fiches-pratiques/fiches-techniques/hemorroides-fiches-techniques/traitement-hemorroides-ligature-elastique/

60. De Parades V, Aubert M, Fathallah N, Alam AA, Spindler L, Benfredj P. The comeback of hemorrhoidal sclerotherapy? Tech Coloproctology. août 2022;26(8):599-601.

61. Gallo G, Pietroletti R, Novelli E, Sturiale A, Tutino R, Lobascio P, *et al.* A multicentre, open-label, single-arm phase II trial of the efficacy and safety of sclerotherapy using 3% polidocanol foam to treat second-degree haemorrhoids (SCLEROFOAM). Tech Coloproctology. août 2022;26(8):627-36.

62. Gallo G, Ronconi M, Trompetto M. Sclerotherapy with 3% polidocanol foam: revolutionizing outpatient treatment in patients with haemorrhoidal disease. Updat Surg. oct 2021;73(5):2029-30.

63. Pata F, Bracchitta LM, D'Ambrosio G, Bracchitta S. Sclerobanding (Combined Rubber Band Ligation with 3% Polidocanol Foam Sclerotherapy) for the Treatment of Second- and Third-Degree Hemorrhoidal Disease: Feasibility and Short-Term Outcomes. J Clin Med. 31 déc 2021;11(1):218.

64. He A, Chen M. Sclerotherapy in Hemorrhoids. Indian J Surg. 20 avr 2022;1-5.

65. Yoshimitsu M, Egi H, Nagamatsu S, Shimomura M, Hakoda K, Miguchi M, *et al.* Gluteal-fold flap repair of rectovaginal fistula caused by aluminum potassium sulfate hydrate-tannic acid injection for internal hemorrhoids: a case report. Surg Case Rep. 8 juill 2020;6(1):166.

66. Neiger A. Hemorrhoids: recognition and current therapeutic possibilities. Schweiz Med Wochenschr. 1 avr 1978;108(13):500-4.

67. Higuero T. Traitement de la pathologie hémorroïdaire : les nouvelles recommandations. Post'U, Paris; 2014.

68. Ding Z, Xuan J, Tang G, Shi S, Liang X, An Q, *et al*. Rubber band ligation versus coagulation for the treatment of haemorrhoids: a meta-analysis of randomised controlled trials. Postgrad Med J. 24 août 2022;postgradmedj-2022-141941.

69. Walker AJ, Leicester RJ, Nicholls RJ, Mann CV. A prospective study of infrared coagulation, injection and rubber band ligation in the treatment of haemorrhoids. Int J Colorectal Dis. mai 1990;5(2):113-6.

70. MacRae HM, McLeod RS. Comparison of hemorrhoidal treatments: a meta-analysis. Can J Surg J Can Chir. févr 1997;40(1):14-7.

71. Ambrose NS, Hares MM, Alexander-Williams J, Keighley MR. Prospective randomised comparison of photocoagulation and rubber band ligation in treatment of haemorrhoids. Br Med J Clin Res Ed. 30 avr 1983;286(6375):1389-91.

72. Ng KS, Holzgang M, Young C. Still a Case of « No Pain, No Gain »? An Updated and Critical Review of the Pathogenesis, Diagnosis, and Management Options for Hemorrhoids in 2020. Ann Coloproctology. juin 2020;36(3):133-47.

73. Shanmugam V, Thaha MA, Rabindranath KS, Campbell KL, Steele RJC, Loudon MA. Rubber band ligation *versus* excisional haemorrhoidectomy for haemorrhoids. Cochrane Database Syst Rev. 20 juill 2005;(3):CD005034.

74. Dekker L, Han-Geurts IJM, Rørvik HD, van Dieren S, Bemelman WA. Rubber band ligation *versus* haemorrhoidectomy for the treatment of grade II-III haemorrhoids: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Tech Coloproctology. juin 2021;25(6):663-74.

75. Shanmugam V, Muthukumarasamy G, Cook JA, Vale L, Watson AJM, Loudon MA. Randomized controlled trial comparing rubber band ligation with stapled haemorrhoidopexy for Grade II circumferential haemorrhoids: long-term results. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. juin 2010;12(6):579-86.

76. Neves S, Falcão D, Povo A, Castro-Poças F, Oliveira J, Salgueiro P. 3% polidocanol foam sclerotherapy *versus* hemorrhoidal artery ligation with recto anal repair in hemorrhoidal disease grades II-III: a randomized, pilot trial. Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig. 31 mai 2022;

77. Longchamp G, Liot E, Meyer J, Toso C, Buchs NC, Ris F. Non-excisional laser therapies for hemorrhoidal disease: a systematic review of the literature. Lasers Med Sci. avr 2021;36(3):485-96.

78. Giamundo P, Salfi R, Geraci M, Tibaldi L, Murru L, Valente M. The hemorrhoid laser procedure technique *vs*. rubber band ligation: a randomized trial comparing 2 mini-invasive treatments for second- and third-degree hemorrhoids. Dis Colon Rectum. juin 2011;54(6):693-8.

79. Longo A. Treatment of hemorrhoidal disease by reduction of mucosa and hemorrhoidal prolapse with a circular suturing device: a new procedure. In: Proceedings of the 6th World Congress of Endoscopic Surgery, Rome, 3-6 June 1998. Bologna, Italy: Monduzzi Editore; 1998. p. 777-84.

80. Watson AJM, Hudson J, Wood J, Kilonzo M, Brown SR, McDonald A, *et al.* Comparison of stapled haemorrhoidopexy with traditional excisional surgery for haemorrhoidal disease (eTHoS): a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. 12 nov 2016;388(10058):2375-85.

81. Aibuedefe B, Kling SM, Philp MM, Ross HM, Poggio JL. An update on surgical treatment of hemorrhoidal disease: a systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis. sept 2021;36(9):2041-9.

82. Jin JZ, Bhat S, Lee KT, Xia W, Hill AG. Interventional treatments for prolapsing haemorrhoids: network meta-analysis. BJS Open. 6 sept 2021;5(5):zrab091.

83. Lumb KJ, Colquhoun PHD, Malthaner RA, Jayaraman S. Stapled *versus* conventional surgery for hemorrhoids. Cochrane Database Syst Rev. 18 oct 2006;(4):CD005393.

84. Bellio G, Pasquali A, Schiano di Visconte M. Stapled Hemorrhoidopexy: Results at 10-Year Follow-up. Dis Colon Rectum. avr 2018;61(4):491-8.

85. Sturiale A, Fabiani B, Menconi C, Cafaro D, Fusco F, Bellio G, *et al.* Long-term results after stapled hemorrhoidopexy: a survey study with mean follow-up of 12 years. Tech Coloproctology. sept 2018;22(9):689-96.

86. Ruan QZ, English W, Hotouras A, Bryant C, Taylor F, Andreani S, *et al*. A systematic review of the literature assessing the outcomes of stapled haemorrhoidopexy *versus* open haemorrhoidectomy. Tech Coloproctology. janv 2021;25(1):19-33.

87. Sultan S. Longo procedure (Stapled hemorrhoidopexy): Indications, results. J Visc Surg. avr 2015;152(2):S11-4.

88. Faucheron JL, Voirin D, Abba J. Rectal perforation with life-threatening peritonitis following stapled haemorrhoidopexy. Br J Surg. juin 2012;99(6):746-53.

89. Ryu S, Bae BN. Rectal free perforation after stapled hemorrhoidopexy: A case report of laparoscopic peritoneal lavage and repair without stoma. Int J Surg Case Rep. 2017;30:40-2.

90. Porrett LJ, Porrett JK, Ho YH. Documented complications of staple hemorrhoidopexy: a systematic review. Int Surg. janv 2015;100(1):44-57.

91. Ravo B, Amato A, Bianco V, Boccasanta P, Bottini C, Carriero A, *et al.* Complications after stapled hemorrhoidectomy: can they be prevented? Tech Coloproctology. sept 2002;6(2):83-8.

92. Aly EH. Stapled haemorrhoidopexy: is it time to move on? Ann R Coll Surg Engl. oct 2015;97(7):490-3.

93. Morinaga K, Hasuda K, Ikeda T. A novel therapy for internal hemorrhoids: ligation of the hemorrhoidal artery with a newly devised instrument (Moricorn) in conjunction with a Doppler flowmeter. Am J Gastroenterol. avr 1995;90(4):610-3.

94. Dal Monte PP, Tagariello C, Giordano P, Cudazzo E, Shafi A, Sarago M, *et al*. Transanal haemorrhoidal dearterialisation: nonexcisional surgery for the treatment of haemorrhoidal disease. Tech Coloproctology. déc 2007;11(4):333-9.

95. Pucher PH, Sodergren MH, Lord AC, Darzi A, Ziprin P. Clinical outcome following Doppler-guided haemorrhoidal artery ligation: a systematic review. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. juin 2013;15(6):e284-294.

96. Ratto C, Campennì P, Papeo F, Donisi L, Litta F, Parello A. Transanal hemorrhoidal dearterialization (THD) for hemorrhoidal disease: a single-center study on 1000 consecutive cases and a review of the literature. Tech Coloproctology. déc 2017;21(12):953-62.

97. Yilmaz İ, Özgür Karakaş D, Sücüllü İ. Long-term Results of Hemorrhoidal Artery Ligation. Am Surg. mars 2016;82(3):216-20.

98. Ferrandis C, De Faucal D, Fabreguette JM, Borie F. Efficacy of Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation with mucopexy, in the short and long terms for patients with hemorrhoidal disease. Tech Coloproctology. févr 2020;24(2):165-71.

99. Giordano P, Tomasi I, Pascariello A, Mills E, Elahi S. Transanal dearterialization with targeted mucopexy is effective for advanced haemorrhoids. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. mai 2014;16(5):373-6.

100. Faucheron JL, Poncet G, Voirin D, Badic B, Gangner Y. Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation and rectoanal repair (HAL-RAR) for the treatment of grade IV hemorrhoids: long-term results in 100 consecutive patients. Dis Colon Rectum. févr 2011;54(2):226-31.

101. Gupta PJ, Kalaskar S, Taori S, Heda PS. Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation does not offer any advantage over suture ligation of grade 3 symptomatic hemorrhoids. Tech Coloproctology. déc 2011;15(4):439-44.

102. Aigner F, Kronberger I, Oberwalder M, Loizides A, Ulmer H, Gruber L, *et al.* Doppler-guided haemorrhoidal artery ligation with suture mucopexy compared with suture mucopexy alone for the treatment of Grade III haemorrhoids: a prospective randomized controlled trial. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. juill 2016;18(7):710-6.

103. Alemrajabi M, Akbari A, Sohrabi S, Rezazadehkermani M, Moradi M, Agah S, *et al.* Simple mucopexy and hemorrhoidal arterial ligation with and without Doppler guide: a randomized clinical trial for short-term outcome. Ann Coloproctology. 16 mai 2022;

104. Zhai M, Zhang YA, Wang ZY, Sun JH, Wen J, Zhang Q, *et al.* A Randomized Controlled Trial Comparing Suture-Fixation Mucopexy and Doppler-Guided Hemorrhoidal Artery Ligation in Patients with Grade III Hemorrhoids. Gastroenterol Res Pract. 2016;2016:8143703.

105. Popovtsev MA, Alekberzade AV, Krylov NN. Hemorrhoidal artery ligation without Doppler navigation in surgical treatment of hemorrhoidal disease. Khirurgiia (Sofiia). 2021;(12):49-55.

106. Giamundo P. Advantages and limits of hemorrhoidal dearterialization in the treatment of symptomatic hemorrhoids. World J Gastrointest Surg. 27 janv 2016;8(1):1-4.

107. Figueiredo MN, Campos FG. Doppler-guided hemorrhoidal dearterialization/transanal hemorrhoidal dearterialization: Technical evolution and outcomes after 20 years. World J Gastrointest Surg. 27 mars 2016;8(3):232-7.

108. Popov V, Yonkov A, Arabadzhieva E, Zhivkov E, Bonev S, Bulanov D, *et al.* Doppler-guided transanal hemorrhoidal dearterilization *versus* conventional hemorrhoidectomy for treatment of hemorrhoids - early and long-term postoperative results. BMC Surg. 10 janv 2019;19(1):4.

109. Alam A, Fathallah N, Spindler L, El Mituialy A, Pommaret E, Benfredj P, *et al*. Hemorrhoidal surgery in patients with IBD: caution is the parent of safety. Tech Coloproctology. déc 2021;25(12):1319-21.

110. Fathallah N, *et al*. Les techniques mini-invasives en chirurgie hémorroïdaire : la fin du règne de l'hémorroïdectomie ? Hepato Gastro. déc 2017;24(10):1019-29.

111. Poskus T, Danys D, Makunaite G, Mainelis A, Mikalauskas S, Poskus E, *et al*. Results of the double-blind randomized controlled trial comparing laser hemorrhoidoplasty with sutured mucopexy and excisional hemorrhoidectomy. Int J Colorectal Dis. mars 2020;35(3):481-90.

112. Faes S, Pratsinis M, Hasler-Gehrer S, Keerl A, Nocito A. Short- and long-term outcomes of laser haemorrhoidoplasty for grade II-III haemorrhoidal disease. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. juin 2019;21(6):689-96.

113. Thierry ML, Portal A, Fathallah N, Aubert M, Lemarchand N, de Parades V. Laser haemorrhoidoplasty: is it time to rethink the procedure? Tech Coloproctology. juill 2020;24(7):779-80.

114. Jain A, Lew C, Aksakal G, Hiscock R, Mirbagheri N. Laser hemorrhoidoplasty in the treatment of symptomatic hemorrhoids: a pilot Australian study. Ann Coloproctology. 19 mai 2022;

115. Weyand G, Theis CS, Fofana AN, Rüdiger F, Gehrke T. Laserhämorrhoidoplastie mit dem 1470-nm-Diodenlaser in der Behandlung des zweit- bis viertgradigen Hämorrhoidalleidens – eine Kohortenstudie mit 497 Fällen. Zentralblatt Für Chir - Z Für Allg Visz Thorax- Gefäßchirurgie. août 2019;144(04):355-63.

116. Lim SY, Rajandram R, Roslani AC. Comparison of post-operative bleeding incidence in laser hemorrhoidoplasty with and without hemorrhoidal artery ligation: a double-blinded randomized controlled trial. BMC Surg. 21 avr 2022;22(1):146.

117. Maloku H, Gashi Z, Lazovic R, Islami H, Juniku-Shkololli A. Laser Hemorrhoidoplasty Procedure vs Open Surgical Hemorrhoidectomy: a Trial Comparing 2 Treatments for Hemorrhoids of Third and Fourth Degree. Acta Inform Medica AIM J Soc Med Inform Bosnia Herzeg Cas Drustva Za Med Inform BiH. déc 2014;22(6):365-7.

118. Naderan M, Shoar S, Nazari M, Elsayed A, Mahmoodzadeh H, Khorgami Z. A Randomized Controlled Trial Comparing Laser Intra-Hemorrhoidal Coagulation and Milligan-Morgan Hemorrhoidectomy. J Investig Surg Off J Acad Surg Res. oct 2017;30(5):325-31.

119. Lie H, Caesarini EF, Purnama AA, Irawan A, Sudirman T, Jeo WS, *et al.* Laser hemorrhoidoplasty for hemorrhoidal disease: a systematic review and meta-analysis. Lasers Med Sci. 12 sept 2022;

120. Trigui A, Rejab H, Akrout A, Trabelsi J, Zouari A, Majdoub Y, *et al.* Laser utility in the treatment of hemorrhoidal pathology: a review of literature. Lasers Med Sci. mars 2022;37(2):693-9.

121. Brusciano L, Gambardella C, Terracciano G, Gualtieri G, Schiano di Visconte M, Tolone S, *et al*. Postoperative discomfort and pain in the management of hemorrhoidal disease: laser hemorrhoidoplasty, a minimal invasive treatment of symptomatic hemorrhoids. Updat Surg. sept 2020;72(3):851-7.

122. Tan VZZ, Peck EW, Sivarajah SS, Tan WJ, Ho LML, Ng JL, *et al.* Systematic review and meta-analysis of postoperative pain and symptoms control following laser haemorrhoidoplasty *versus* Milligan-Morgan haemorrhoidectomy for symptomatic haemorrhoids: a new standard. Int J Colorectal Dis. août 2022;37(8):1759-71.

123. Salfi R. A New Technique for Ambulatory Hemorrhoidal Treatment: Doppler-Guided Laser Photocoagulation of Hemorrhoidal Arteries*. coloproctology. avr 2009;31(2):99-103.

124. De Nardi P, Tamburini AM, Gazzetta PG, Lemma M, Pascariello A, Asteria CR. Hemorrhoid laser procedure for second- and third-degree hemorrhoids: results from a multicenter prospective study. Tech Coloproctology. juill 2016;20(7):455-9.

125. Giamundo P, Cecchetti W, Esercizio L, Fantino G, Geraci M, Lombezzi R, *et al.* Doppler-guided hemorrhoidal laser procedure for the treatment of symptomatic hemorrhoids: experimental background and short-term clinical results of a new mini-invasive treatment. Surg Endosc. mai 2011;25(5):1369-75.

126. Giamundo P, De Angelis M, Mereu A. Hemorrhoid laser procedure with suture-pexy (HeLPexx): a novel effective procedure to treat hemorrhoidal disease. Tech Coloproctology. févr 2020;24(2):199-205.

127. Giamundo P, Braini A, Calabrò G, Crea N, De Nardi P, Fabiano F, *et al.* Doppler-guided hemorrhoidal dearterialization with laser (HeLP): indications and clinical outcome in the long-term. Results of a multicenter trial. Surg Endosc. janv 2022;36(1):143-8.

128. Giamundo P, Braini A, Calabro' G, Crea N, De Nardi P, Fabiano F, *et al*. Doppler-guided hemorrhoidal dearterialization with laser (HeLP): a prospective analysis of data from a multicenter trial. Tech Coloproctology. août 2018;22(8):635-43.

129. Ram E, Bachar GN, Goldes Y, Joubran S, Rath-Wolfson L. Modified Doppler-guided laser procedure for the treatment of second- and third-degree hemorrhoids. Laser Ther. 30 juin 2018;27(2):137-42.

130. Crea N, Pata G, Lippa M, Tamburini AM, Berjaoui AH. Hemorrhoid laser procedure (HeLP) for second- and third-degree hemorrhoids: results from a long-term follow-up analysis. Lasers Med Sci. févr 2022;37(1):309-15.

131. Gallo G, Podzemny V, Pescatori M. Intestinal obstruction requiring fecal diversion due to rectal hematoma following a hemorrhoid laser procedure (HeLP). Tech Coloproctology. juill 2016;20(7):507-8.

132. Giamundo P, De Nardi P. Intestinal obstruction following a hemorrhoid laser procedure (HeLP). Tech Coloproctology. oct 2016;20(10):727-8.

133. Gupta PJ. Novel technique: radiofrequency coagulation--a treatment alternative for early-stage hemorrhoids. MedGenMed Medscape Gen Med. 31 juill 2002;4(3):1.

134. Duben J, Hnátek L, Dudesek B, Musil T, Gatek J. Initial results of the bipolar RFITT coagulation in advanced stages of hemorrhoidal disorder study. Rozhl V Chir Mesicnik Ceskoslovenske Chir Spolecnosti. nov 2008;87(11):576-9.

135. Didelot JM, Didelot R. Radiofrequency thermocoagulation of haemorrhoidal bundles, an alternative technique for the management of internal haemorrhoids. Int J Colorectal Dis. mars 2021;36(3):601-4.

136. Duben J, Hnatek L, Dudesek B, Humpolicek P, Gatek J. Bipolar radiofrequency-induced thermotherapy of haemorrhoids: a new minimally invasive method for haemorrhoidal disease treatment. Early results of a pilot study. Videosurgery Miniinvasive Tech. 2013;1:43-8.

137. Schäfer H, Tolksdorf S, Vivaldi C. Radiofrequenzablation (Rafaelo®-Prozedur) zur Therapie von prolabierenden Hämorrhoiden III°: Technik und erste Ergebnisse. coloproctology. juin 2018;40(3):204-10.

138. Shikhmetov AN, Lebedev NN, Ryazanov NV, Krishchanovich OS. The first experience of har-rar and radiofrequency ablation for hemorrhoidal disease treatment in hospitalization replacement environment. Khirurgiia (Sofiia). 2018;(11):53-9.

139. Duben J, Ponížil P, Dudešek B, Hnátek L, Gatěk J. Bipolar radiofrequency-induced thermotherapy of haemorrhoids: a 10-year experience. Rozhl V Chir Mesicnik Ceskoslovenske Chir Spolecnosti. Summer 2018;97(9):419-22.

140. Eddama MMR, Everson M, Renshaw S, Taj T, Boulton R, Crosbie J, *et al.* Radiofrequency ablation for the treatment of haemorrhoidal disease: a minimally invasive and effective treatment modality. Tech Coloproctology. août 2019;23(8):769-74.

141. Drissi F, Jean MH, Abet E. Evaluation of the efficacy and morbidity of radiofrequency thermocoagulation in the treatment of hemorrhoidal disease. J Visc Surg. oct 2021;158(5):385-9.

142. Hassan S, McGrath D, Barnes R, Middleton S. Radiofrequency Ablation (Rafaelo Procedure) for the Treatment of Hemorrhoids: A Case Series in the United Kingdom. Ann Coloproctology. 18 août 2021;

143. Gandhi JA, Shinde PH, Banker A, Chaudhari SN. Initial experience of radiofrequency ablation for the treatment of advanced haemorrhoidal disease. Przeglad Gastroenterol. 2022;17(3):234-9.

144. Tolksdorf S, Tübergen D, Vivaldi C, Pisek M, Klug F, Kemmerling M, *et al*. Early and midterm results of radiofrequency ablation (Rafaelo® procedure) for third-degree haemorrhoids: a prospective, two-centre study. Tech Coloproctology. juin 2022;26(6):479-87.

145. Didelot JM, Raux B, Didelot R, Rudler F, Mulliez A, Buisson A, *et al.* What can patients expect in the long term from radiofrequency thermocoagulation of hemorrhoids on bleeding, prolapse, quality of life, and recurrence: "no pain, no gain" or "no pain but a gain"? Ann Coloproctol. 2022 Oct 11. doi: 10.3393/ac.2022.00311.0044. Epub ahead of print. PMID: 36217810.

146. Abramowitz L, Bouchard D, Siproudhis L, Trompette M, Pillant H, Bord C, *et al*. Psychometric properties of a questionnaire (HEMO-FISS-QoL) to evaluate the burden associated with haemorrhoidal disease and anal fissures. Colorectal Dis. janv 2019;21(1):48-58.

147. Laurain A, Bouchard D, Rouillon JM, Petit P, Liddo A, Vinson-Bonnet B, *et al.* Evaluation prospective multicentrique française du traitement chirurgical de la maladie hémorroïdaire par radiofréquence. Communication Orale présenté à; 2022 mars 17; JFHOD 2022 - Paris.

148. Uflacker R. Transcatheter embolization for treatment of acute lower gastrointestinal bleeding. Acta Radiol Stockh Swed 1987. août 1987;28(4):425-30.

149. Galkin EV. Interventional radiology of chronic hemorrhoids. Vestn Rentgenol Radiol. août 1994;(4):52-6.

150. Vidal V, Louis G, Bartoli JM, Sielezneff I. Embolization of the hemorrhoidal arteries (the emborrhoid technique): a new concept and challenge for interventional radiology. Diagn Interv Imaging. mars 2014;95(3):307-15.

151. Vidal V, Sapoval M, Sielezneff Y, De Parades V, Tradi F, Louis G, *et al*. Emborrhoid: a new concept for the treatment of hemorrhoids with arterial embolization: the first 14 cases. Cardiovasc Intervent Radiol. févr 2015;38(1):72-8.

152. Panneau J, Mege D, Di Bisceglie M, Duclos J, Habert P, Bartoli A, *et al.* Rectal Artery Embolization for Hemorrhoidal Disease: Anatomy, Evaluation, and Treatment Techniques. Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc. oct 2022;42(6):1829-44.

153. Rebonato A, Maiettini D, Patriti A, Giurazza F, Tipaldi MA, Piacentino F, *et al.* Hemorrhoids Embolization: State of the Art and Future Directions. J Clin Med. 12 août 2021;10(16):3537.

154. Wang X, Sheng Y, Wang Z, Wang W, Xia F, Zhao M, *et al*. Comparison of different embolic particles for superior rectal arterial embolization of chronic hemorrhoidal bleeding: gelfoam versus microparticle. BMC Gastroenterol. 14 déc 2021;21(1):465.

155. Campennì P, Iezzi R, Marra AA, Posa A, Parello A, Litta F, *et al.* The Emborrhoid Technique for Treatment of Bleeding Hemorrhoids in Patients with High Surgical Risk. J Clin Med. 21 sept 2022;11(19):5533.

156. Nguyenhuy M, Xu Y, Kok HK, Maingard J, Joglekar S, Jhamb A, *et al.* Clinical Outcomes Following Rectal Artery Embolisation for the Treatment of Internal Haemorrhoids: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cardiovasc Intervent Radiol. sept 2022;45(9):1351-61.

157. Talaie R, Torkian P, Moghadam AD, Tradi F, Vidal V, Sapoval M, *et al.* Hemorrhoid embolization: A review of current evidences. Diagn Interv Imaging. janv 2022;103(1):3-11.

158. De Gregorio MA, Bernal R, Ciampi-Dopazo JJ, Urbano J, Millera A, Guirola JA. Safety and Effectiveness of a New Electrical Detachable Microcoil for Embolization of Hemorrhoidal Disease, November 2020-December 2021: Results of a Prospective Study. J Clin Med. 28 mai 2022;11(11):3049.

159. Eberspacher C, Ficuccilli F, Tessieri L, D'Andrea V, Lauro A, Fralleone L, *et al.* Annoyed with Haemorrhoids? Risks of the Emborrhoid Technique. Dig Dis Sci. nov 2021;66(11):3725-9.

160. Sajid MS, Parampalli U, Whitehouse P, Sains P, McFall MR, Baig MK. A systematic review comparing transanal haemorrhoidal de-arterialisation to stapled haemorrhoidopexy in the management of haemorrhoidal disease. Tech Coloproctology. févr 2012;16(1):1-8.

161. Venara A, Podevin J, Godeberge P, Redon Y, Barussaud ML, Sielezneff I, *et al.* A comparison of surgical devices for grade II and III hemorrhoidal disease. Results from the LigaLongo Trial comparing transanal Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation with mucopexy and circular stapled hemorrhoidopexy. Int J Colorectal Dis. oct 2018;33(10):1479-83.

162. Song Y, Chen H, Yang F, Zeng Y, He Y, Huang H. Transanal hemorrhoidal dearterialization *versus* stapled hemorrhoidectomy in the treatment of hemorrhoids: A PRISMA-compliant updated meta-analysis of randomized control trials. Medicine (Baltimore). juill 2018;97(29):e11502.

5

Les cinq points forts

- Les ligatures élastiques et la photocoagulation infrarouge gardent une place importante en première intention dans la prise en charge de la maladie hémorroïdaire interne de grade I-II.
- Les traitements mini-invasifs voient leur part augmenter dans la prise en charge chirurgicale de la maladie hémorroïdaire interne et doivent être proposés systématiquement en l'absence de contre-indications.
- La ligature artérielle sous contrôle Doppler et la thermocoagulation par radiofréquence hémorroïdaire semblent efficaces pour améliorer la qualité de vie des patients opérés.
- L'hémorroïdopexie circulaire par agrafage (Longo), exposant à des complications graves liées à la technique, est de moins en moins pratiquée.
- L'hémorroïdectomie standard type Milligan-Morgan garde cependant une place incontournable dans la prise en charge chirurgicale de la maladie hémorroïdaire.

Encoprésie

Florence CAMPEOTTO

Service de gastroentérologie et nutrition pédiatrique Hôpital Necker APHP
Université de Paris Cité, Faculté de Pharmacie de Paris, Inserm UMR-S 1139 – Paris (France)
florence.campeotto@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les présentations cliniques
- Savoir examiner un enfant encoprétique
- Savoir prescrire les examens complémentaires
- Connaître les principes de la prise en charge

LIEN D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt avec cette communication

MOTS-CLÉS

Encoprésie, Biofeedback, Enfant

ABRÉVIATIONS

Les abréviations sont explicitées dans le cours du texte

Épidémiologie et physiopathologie

L'encoprésie, forme particulière d'incontinence fécale (IF), est une pathologie fréquemment rencontrée en pédiatrie et plus particulièrement en gastro-pédiatrie. Elle touche entre 0,8 % et 4,1 % de la population pédiatrique dans les pays occidentaux (1,2) et les garçons sont plus souvent atteints avec un sexe ratio allant de 3 à 6 (2,3,4). En consultation hospitalière, l'encoprésie peut représenter entre 13 et 21 % des motifs de consultation (5).

Les enfants atteints d'IF peuvent être regroupés en 2 groupes : IF fonctionnelle et IF organique (6).

L'IF organique regroupe les malformations ano-rectales, les dysfonctionnements du sphincter anal et les anomalies rachidiennes ou médullaires. Ce ne sera pas notre propos.

L'IF fonctionnelle comprend l'IF rétentionnelle et l'IF non rétentionnelle. La première est associée à la constipation et est 4 à 5 fois plus fréquente que celle sans rétention (7).

L'IF non rétentionnelle est très rare et relève d'un trouble du comportement et de la prise en charge psychiatrique. En effet, l'enfant émet volontairement ses selles sur lui. En revanche, l'IF rétentionnelle est définie par une perte involontaire de selles par débordement chez un enfant de plus de 4 ans.

L'IF rétentionnelle est due à une constipation chronique qui induit un remodelage du rectum, ce qui entraîne une augmentation de la sensation de besoin et perturbe l'envie d'aller à la selle. Une incontinence urinaire peut également survenir en raison de la masse fécale exerçant une pression sur la vessie et des infections des voies urinaires secondaires à des salissures répétées sont également assez fréquentes. L'âge moyen de la première consultation est de 7 à 8 ans (3,8) ce qui témoigne d'une prise en charge tardive

Encoprésie et troubles psychologiques

La prise en charge tardive de l'encoprésie expose à des conséquences psychosociales pouvant affecter gravement l'enfant et sa famille. L'encoprésie est un problème psychologiquement dévastateur de l'enfance. Elle expose ces enfants à la stigmatisation, au rejet par les autres et au harcèlement (1).

Historiquement, les déficiences psychologiques (troubles de l'attention, troubles du comportement) ont été soulignées dans l'étiologie de l'IF (9) mais de nombreuses recherches n'ont pas soutenu cette hypothèse (10,11). Bien que l'IF ne soit pas une maladie psychopathologique, plusieurs rapports ont caractérisé les conséquences psychosociales négatives

associées pour les enfants atteints et leurs parents (12,13). Une étude a rapporté que les enfants qui se salissaient avaient des taux significativement plus élevés de problèmes comportementaux et émotionnels, d'activités antisociales et de participation à des brimades (en tant qu'auteur et récepteur) que les enfants qui ne se salissaient pas (1). Une étude récente a montré que le taux de comorbidités psychiatriques était de 38,4 % chez les enfants encoprétiques contre 16 % dans le groupe témoin (14). Le TDAH (trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité) était le trouble psychiatrique le plus fréquent (27 %). Les problèmes psychologiques non reconnus ont un effet négatif sur le traitement de l'incontinence et entraînent de mauvais résultats alors que la prise en charge peut être associée à des effets positifs sur l'incontinence (15). De plus, un traitement réussi de l'IF conduit à une amélioration du comportement (16).

La consultation de l'enfant encoprétique

L'interrogatoire de l'enfant et du parent va évaluer : la fréquence des fuites, la chronicité, la gêne occasionnée avec le retentissement psychologique et social (port de couches ou protections, odeurs, rejet à l'école, moqueries…), l'histoire de l'encoprésie avec souvent initialement une constipation plus ou moins passée inaperçue ou banalisée, la présence d'un facteur déclenchant (divorce des parents, déménagement, harcèlement scolaire…), les douleurs abdominales, l'énurésie éventuelle, les troubles du sommeil, le retentissement sur l'appétit, la recherche d'éléments en faveur d'une rétention active. Les traitements laxatifs déjà pris doivent être colligés : produits, dose, durée, tolérance, efficacité ?

L'examen clinique reste toujours un examen classique de pédiatre à savoir l'examen complet avec appréciation de la croissance et l'examen du périnée se fera après avoir rassuré l'enfant et le lui avoir expliqué au préalable. Ce dernier examen consiste à inspecter la marge anale (souillures, fissure anale, malformation anorectale) et les organes génitaux externes et à tester la sensibilité. Le toucher rectal n'est pas fait systématiquement et très rarement en pédiatrie.

Explorations

L'examen complémentaire de référence est la manométrie anorectale afin d'éliminer une anomalie au niveau des sphincters et d'apprécier la sensation de besoin ou volume de besoin (VB) et le volume maximal tolérable (VMT). Cet examen peut être réalisé à partir de 7 ou 8 ans et pas avant en raison de la difficulté de l'enfant à exprimer sa sensation de besoin (*cf.* infra).

L'ASP est rarement nécessaire. Il est parfois utile en cas d'échec de la prise en charge afin de faire la différence entre encoprésie rétentionnelle ou non. En effet, on recherche la présence d'un fécalome qui signe l'encoprésie secondaire sur rétention.

Traitement

Traitements médicaux

La prise en charge de l'encoprésie comprend plusieurs traitements et commence par la prescription de laxatifs, de lavements évacuateurs et de règles hygiéno-diététiques.

Comme le montrent *Loening-Bauke et al.*, la sévérité de la constipation est un facteur de persistance de l'encoprésie (17). Une prise en charge médicale optimale de la constipation est donc nécessaire mais les thérapies laxatives n'ont qu'un taux de réussite compris entre 16 et 70 % à court terme (11,18,19). Le traitement laxatif doit être poursuivi pendant la rééducation par biofeedback et à l'arrêt de celle-ci pour permettre une évacuation facile et non douloureuse des selles.

Le traitement de la constipation repose sur les recommandations de l'ESGHAN (12). En pratique, comme laxatif, on utilise le macrogol 4000 sachet de 4 g pour les enfants âgés de 1 à 8 ans et le macrogol 4000 sachet de 10 g à partir de l'âge de 8 ans, à la dose de 1 g à 1,5 g/kg/jour. On peut être amené à prescrire du Movicol© enfant ou adulte en cas de constipation très sévère en cas d'échec du macrogol 4000. Les doses de laxatifs sont à adapter en fonction de la consistance des selles de l'enfant à adapter à l'échelle de Bristol et des douleurs ressenties lors de la défécation. L'objectif est d'avoir des selles molles et surtout non douloureuses pour ne pas favoriser la rétention active.

Les lavements évacuateurs sont utilisés au début de la prise en charge en cas de fécalome important en plus des laxatifs oraux. On utilise le Normacol© enfant à partir de l'âge de 3 ans et le Microlax© pour les plus jeunes enfants à raison de 1 à 2 par semaine au début lors du premier mois puis la prescription est adaptée en fonction de l'évolution.

Règles hygiéno-diététiques et comportementales

La diététique n'est plus la première étape du traitement mais les règles de bon sens sont rappelées lors des consultations comme avoir une alimentation diversifiée, une bonne hydratation, une activité physique, éviter les temps infinis devant les écrans…

La présentation aux toilettes quotidienne est recommandée et on explique bien aux enfants la nécessité d'aller aux toilettes tous les jours, même sans la sensation d'envie, afin d'évacuer le plus possible et d'éviter ainsi l'encombrement du rectum. Les parents sont incités à surveiller ce rituel.

Un cahier de suivi est aussi demandé à l'enfant et à ses parents sur lequel sera noté le nombre de fuites, les passages aux toilettes et la prise des médicaments. Ce cahier est rapporté à chaque consultation.

Une psychothérapie ou une thérapie comportementale est souvent associée en fonction du contexte psychologique, social et des facteurs déclenchants en lien avec l'IF.

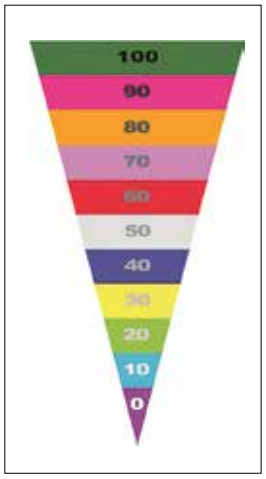
Rééducation

Lorsque cette prise en charge initiale ne suffit pas, une rééducation par biofeedback peut être proposée, seulement en deuxième intention. Cette technique consiste à introduire une sonde intra-rectale avec un ballonnet qui est gonflée avec différents volumes d'air afin d'améliorer la capacité à

détecter la distension du rectum et de redonner la sensation de besoin d'aller à la selle. Elle est largement utilisée chez l'adulte mais son efficacité clinique reste à démontrer chez l'enfant. En effet, peu d'articles de synthèse existent sur son efficacité en pédiatrie et le biofeedback n'est pas encore systématiquement recommandé dans la prise en charge de l'enfant encoprétique en échec du traitement médical. Lors de la consultation initiale, le déroulement de la manométrie anorectale et des séances de biofeedback est expliqué à l'enfant et à ses parents. Les mécanismes de l'encoprésie sont également abordés avec des explications adaptées à l'âge de l'enfant. Pour cela, on peut utiliser des outils simples pour illustrer le volume des selles (une balle de tennis comparée à une balle de basket) ou la contenance du rectum (une corbeille à papier qui déborde lorsqu'elle est trop remplie) afin d'aider l'enfant à comprendre le mécanisme de sa maladie.

Figure 1

Figure 2 : Échelle Visuelle Analogique pour le score d'envie



La manométrie anorectale évalue tout d'abord la sensibilité rectale avec un ballonnet intra rectal rempli de volumes d'air croissants (**figure 1**), jusqu'à ce que l'enfant exprime l'envie de déféquer : volume de premier besoin ressenti (VB). Le volume maximal tolérable (VMT) est également évalué. Une échelle visuelle analogique peut être utilisée pour mesurer l'intensité de ce besoin (**figure 2**). La qualité des efforts de poussée et la décontraction sphinctérienne sont évaluées.

À l'issue de cet examen et si l'enfant a bien compris et adhéré, sont proposées des séances de biofeedback au nombre de 5 à 6 et à raison d'une fois par semaine généralement. Progressivement, l'enfant prend conscience du besoin défécatoire et anticipe sa présentation aux toilettes, stimulé par les parents qui sont impliqués dans la rééducation. Des séances rapprochées permettent d'installer une relation de confiance entre l'équipe soignante, l'enfant et le parent. L'enfant doit être félicité lorsqu'il n'y a pas eu de fuites de selles dans la semaine précédant la consultation pour renforcer sa motivation. En cas de persistance d'IF, les traitements médicaux peuvent être réévalués, l'enfant et les parents rassurés sur le caractère progressif des résultats.

Le biofeedback traite efficacement l'encoprésie, avec une amélioration des symptômes dans 50 à 73 % des cas, et un taux de guérison de 40 %. Le traitement semble plus efficace chez les enfants plus grands. Les protocoles de rééducation de l'IF chez l'enfant restent à uniformiser, et à évaluer par des études prospectives multicentriques.

Conclusion

La prise en charge de l'encoprésie de l'enfant est longue et peut nécessiter une prise en charge multi-disciplinaire. Le traitement repose sur l'utilisation de laxatifs par voie orale et rectale, des règles hygiéno-diététiques et souvent une prise en charge psychologique. Le biofeedback apporte également un grand bénéfice dans cette pathologie mais doit être réalisé par des équipes spécialisées avec des techniques adaptées à l'enfant et à cette pathologie.

Références

1. Joinson C, Heron J, Butler U, von Gontard A; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Psychological differences between children with and without soiling problems. Pediatrics. 2006 May;117(5):1575-84. doi: 10.1542/peds.2005-1773.
2. van der Wal MF, Benninga MA, Hirasing RA. The prevalence of encopresis in a multicultural population. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005 Mar;40(3):345-8. doi: 10.1097/01.mpg.0000149964.77418.27.
3. Levine MD. Children with encopresis: A descriptive analysis. Pediatrics. 1975 Sep;56(3):412-6.
4. Voskuijl WP, Reitsma JB, van Ginkel R, Büller HA, Taminiau JA, Benninga MA. Longitudinal follow-up of children with functional nonretentive fecal incontinence. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 Jan;4(1):67-72. doi: 10.1016/j.cgh.2005.10.001.
5. Voskuijl WP, Heijmans J, Heijmans HS, Taminiau JA, Benninga MA. Use of Rome II criteria in childhood defecation disorders: applicability in clinical and research practice. J Pediatr. 2004 Aug;145(2):213-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.04.050.
6. Di Lorenzo C, Benninga MA. Pathophysiology of pediatric fecal incontinence. Gastroenterology. 2004 Jan;126(1 Suppl 1):S33-40. doi: 10.1053/j.gastro.2003.10.012.
7. Rajindrajith S, Devanarayana NM, Benninga MA. Constipation-associated and nonretentive fecal incontinence in children and adolescents: an epidemiological survey in Sri Lanka. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010 Oct;51(4):472-6. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181d33b7d.
8. Loening-Baucke V. Prevalence rates for constipation and faecal and urinary incontinence. Arch Dis Child. 2007 Jun;92(6):486-9. doi: 10.1136/adc.2006.098335. Epub 2006 Jul 20.
9. Wright L. Health care psychology: prospects for the well-being of children. Am Psychol. 1979 Oct;34(10):1001-6. doi: 10.1037//0003-066x.34.10.1001.
10. Cox DJ, Morris JB Jr, Borowitz SM, Sutphen JL. Psychological differences between children with and without chronic encopresis. J Pediatr Psychol. 2002 Oct-Nov;27(7):585-91. doi: 10.1093/jpepsy/27.7.585.

11. Friman PC, Mathews JR, Finney JW, Christophersen ER, Leibowitz JM. Do encopretic children have clinically significant behavior problems? Pediatrics. 1988 Sep;82(3 Pt 2):407-9.

12. Bongers ME, van Dijk M, Benninga MA, Grootenhuis MA. Health related quality of life in children with constipation-associated fecal incontinence. J Pediatr. 2009 May;154(5):749-53. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.11.029. Epub 2009 Jan 15.

13. von Gontard A, Baeyens D, Van Hoecke E, Warzak WJ, Bachmann C. Psychological and psychiatric issues in urinary and fecal incontinence. J Urol. 2011 Apr;185(4):1432-6. doi: 10.1016/j.juro.2010.11.051. Epub 2011 Feb 23.

14. Gizli Çoban Ö, Önder A, Sürer Adanır A. Psychiatric comorbidities of children with elimination disorders. Arch Pediatr. 2021 Jan;28(1):59-63. doi: 10.1016/j.arcped.2020.10.002. Epub 2020 Nov 19.

15. Niemczyk J, Equit M, Hoffmann L, von Gontard A. Incontinence in children with treated attention-deficit/hyperactivity disorder. J Pediatr Urol. 2015 Jun;11(3):141.e1-6. doi: 10.1016/j.jpurol.2015.02.009. Epub 2015 Mar 12.

16. Young MH, Brennen LC, Baker RD, Baker SS. Functional encopresis: symptom reduction and behavioral improvement. J Dev Behav Pediatr. 1995 Aug;16(4):226-32.

17. Loening-Baucke V. Factors determining outcome in children with chronic constipation and faecal soiling. Gut. 1989 Jul;30(7):999-1006. doi: 10.1136/gut.30.7.999.

18. Staiano A, Andreotti MR, Greco L, Basile P, Auricchio S. Long-term follow-up of children with chronic idiopathic constipation. Dig Dis Sci. 1994 Mar;39(3):561-4. doi: 10.1007/BF02088343.

19. Berg I, Forsythe I, Holt P, Watts J. A controlled trial of 'Senokot' in faecal soiling treated by behavioural methods. J Child Psychol Psychiatry. 1983 Oct;24(4):543-9. doi: 10.1111/j.1469-7610.1983.tb00131.x.

20. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, *et al.* European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; North American Society for Pediatric Gastroenterology.Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children:evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. J PediatrGastroenterolNutr. 2014 Feb;58(2):258-74.

5

Les cinq points forts

- L'encoprésie est un motif fréquent de consultation en pédiatrie.
- La prévalence de l'encoprésie est plus élevée chez les garçons.
- L'encoprésie par rétention est la plus fréquente.
- Le traitement repose sur l'utilisation de laxatifs, de lavements évacuateurs et parfois une psychothérapie.
- Le biofeedback est possible en complément avec de bons résultats.

Syndrome de résection rectale : comment améliorer la qualité de vie des patients ?

Diane MEGE

Service de Chirurgie Digestive, CHU Timone, 264 rue Saint Pierre, 13005 Marseille (France)

dr.dianemege@gmail.com ; **diane.mege@ap-hm.fr**

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître l'épidémiologie et les facteurs de risque
- Connaître les manifestations cliniques
- Savoir évaluer la sévérité
- Connaître les explorations complémentaires
- Connaître les principes du traitement

LIEN D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt avec cette communication

MOTS-CLÉS

Syndrome de résection antérieure ; LARS score ; Rééducation anopérinéale

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

Malgré les progrès dans les traitements médicaux, avec les nouvelles stratégies de traitement néoadjuvant total (1,2) et l'essor très récent de l'immunothérapie (3), la chirurgie d'exérèse reste le traitement de référence du cancer du rectum. Il s'agit de réaliser une proctectomie avec exérèse totale du mésorectum (4) et un rétablissement de la continuité digestive (anastomose colo-rectale ou colo-anale), en l'absence d'envahissement de l'appareil sphinctérien. Cette chirurgie expose à un certain nombre de complications postopératoires immédiates ou plus tardives, telles que le syndrome de résection rectale ou de résection antérieure du rectum («Low Anterior Rectal Resection Syndrome» = LARS).

Définition et diagnostic du LARS

Le LARS associe des troubles de la continence anale, des impériosités anales et une fragmentation des selles. Emmertsen *et al.* ont rapporté un LARS dans 58 % des cas à 3 mois de la chirurgie et dans 45,9 % à 12 mois (5). Ce LARS peut perdurer et ainsi altérer considérablement la qualité de vie des patients, pour lesquels la survie sans récidive était initialement la priorité. C'est pour cette raison que seulement un tiers des patients ose consulter pour un LARS.

Un consensus international a récemment retenu la définition suivante du LARS : au moins un des 8 symptômes identifiés (transit variable, consistance des selles altérée, fréquence augmentée des selles, défécations répétées et douloureuses, évacuation incomplète, impériosités, incontinence, soiling) à l'origine d'au moins une des 8 conséquences possibles suivantes : dépendance aux toilettes, préoccupation, insatisfaction, recherche de stratégies, impact sur le bien-être, les activités sociales et quotidiennes, l'intimité et/ ou les responsabilités (**figure 1**) (6).

Figure 1 : Définition du LARS d'après Keane *et al.* (6)

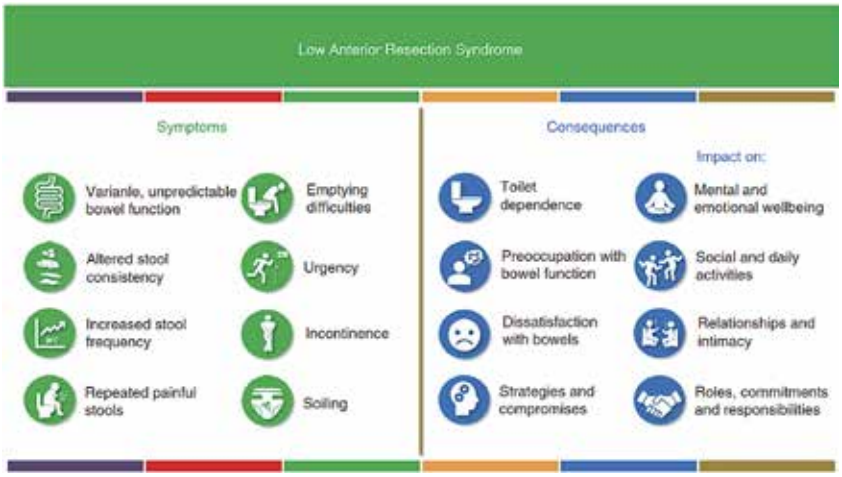


Figure 2 : Score de LARS d'après Emmertsen *et al.* (7)

Add the scores from each 5 answers to one final score.

Do you ever have occasions when you cannot control your flatus (wind)?	
☐ No, never	0
☐ Yes, less than once per week	4
☐ Yes, at least once per week	7
Do you ever have any accidental leakage of liquid stool?	
☐ No, never	0
☐ Yes, less than once per week	3
☐ Yes, at least once per week	3
How often do you open your bowels?	
☐ More than 7 times per day (24 hours)	4
☐ 4–7 times per day (24 hours)	2
☐ 1–3 times per day (24 hours)	0
☐ Less than once per day (24 hours)	5
Do you ever have to open your bowels again within one hour of the last bowel opening?	
☐ No, never	0
☐ Yes, less than once per week	9
☐ Yes, at least once per week	11
Do you ever have such a strong urge to open your bowels that you have to rush to the toilet?	
☐ No, never	0
☐ Yes, less than once per week	11
☐ Yes, at least once per week	16

Interprétation :

- **0-20 :** absence de syndrome de résection antérieure
- **21-29 :** syndrome de résection antérieure mineur
- **30-42 :** syndrome de résection antérieure majeur

En termes de sévérité du LARS, l'équipe d'Emmertsen *et al.* a proposé le score LARS (7), comprenant 5 questions (fuites de gaz, fuites de selles liquides, tentative de défécations, évacuation incomplète, impériosités) (**figure 2**). Le score va de 0 à 42, avec une absence de LARS de 0 à 20, un LARS mineur de 21 à 29 et un LARS majeur de 30 à 42. Une adaptation française est en cours de validation par l'équipe du Pr Alves, à Caen (8).

Cependant, le score LARS ne prend pas en compte les autres troubles fonctionnels souvent observés (urinaires, sexuels), ni les troubles psychologiques liés au contexte.

Face à un patient présentant un LARS, l'interrogatoire doit s'attarder à caractériser les troubles fonctionnels, quantifier la sévérité avec le score LARS (7), utiliser un calendrier des selles éventuellement. L'incontinence anale peut être quantifiée à l'aide du score de Wexner (9). Des scores de qualité de vie peuvent également être utilisés.

L'examen clinique doit rechercher des phénomènes érosifs péri-anaux, par incontinence anale passive, sources de brûlures et/ ou de prurit. Le toucher rectal est indispensable pour rechercher une vacuité rectale (absence de fécalome), et surtout pour éliminer une récidive tumorale ou une complication postopératoire telle qu'une sténose anastomotique ou un néo-réservoir trop grand. L'endoscopie sera donc à prévoir en fonction de l'examen clinique et du programme de surveillance oncologique.

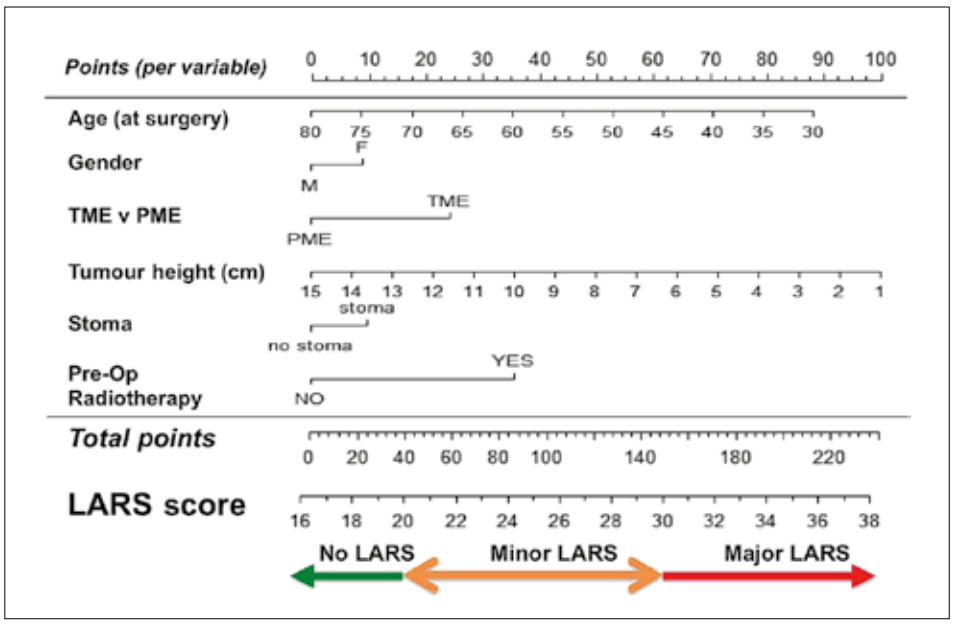
À distance du geste chirurgical (au moins 6 mois), une manométrie anorectale peut être utile pour guider la rééducation anopérinéale. La prescription d'un tel examen doit être expliquée au patient. Les résultats possibles de la manométrie anorectale dans un tel contexte sont une microrectie avec un volume maximum tolérable diminué (du fait de la proctectomie), une hypotonie de repos en cas d'anastomose basse, avec notamment une résection intersphinctérienne (qui emporte tout ou une partie du sphincter interne), ou encore une contraction volontaire insuffisante en amplitude et en durée (s'il existe de lésions nerveuses ayant un retentissement sur le sphincter externe).

Facteurs de risque de LARS

Les facteurs de risque connus de LARS sont multiples.

Le terrain du patient associant un âge avancé avec une mauvaise compétence sphinctérienne préalable (complications obstétricales, antécédents de chirurgie anale) est à anticiper en préopératoire.

Figure 3 : POLARS d'après Battersby *et al.* (15)



Le traitement néo adjuvant comprenant une radiothérapie est un facteur indépendant de LARS majeur (Odd Ratio -OR- = 3,55 ; Intervalle de confiance -IC- 95 % = 1,53-8,22) (5). La radiothérapie est effectivement source de sclérose pelvienne avec des effets qui peuvent être tardifs.

Le geste chirurgical, à type d'exérèse totale du mésorectum avec anastomose très basse (colo-anale avec résection intersphinctérienne), dépendant de la hauteur tumorale, influence également le risque de LARS. Bretagnol *et al.* avaient rapporté en 2004 une amélioration significative de la continence après une anastomose colo-anale (81 %) sans résection intersphinctérienne (53 %, p = 0,01), après un délai médian de 56 mois (10). En 2011, l'équipe bordelaise du Pr Rullier a rapporté la distance tumorale < 1 cm par rapport à l'appareil sphinctérien (OR = 5,88 ; IC 95 % = 1,75-19,8 ; p = 0,004) et la hauteur de l'anastomose < 2 cm par rapport à la marge anale (OR = 6.59 ; IC 95 % = 1,12-38,67 ; p = 0,37), comme étant 2 facteurs de risque indépendants d'incontinence (11). Parmi les autres facteurs de risque, une volumineuse tumeur rectale, quelle que soit sa hauteur peut être source de LARS, notamment avec le risque de blessures nerveuses peropératoires, à plusieurs niveaux du plexus hypogastrique inférieur. De telles blessures nerveuses peuvent aussi avoir des conséquences fonctionnelles au niveau urinaire et sexuel.

En termes de facteurs de risque chirurgicaux, des essais randomisés internationaux récents ont démontré que le type de néo-réservoir (anastomose directe termino-terminale, latéro-terminale, avec coloplastie transverse ou réservoir en J) n'influençait pas le risque de survenue d'un LARS au long terme) (12,13). En revanche, la stomie de protection semble avoir un impact négatif sur le LARS, peut-être à cause d'une modification épithéliale du côlon exclu, à l'origine de malabsorption lors de la fermeture de stomie. La physiopathologie de l'implication de la stomie de protection nécessite d'être explorée.

Enfin, les complications postopératoires, comme la fistule anastomotique, sont des facteurs de risque de LARS, avec un retentissement démontré sur la qualité de vie (14,15).

En connaissance de ces différents facteurs de risque, une estimation préopératoire du LARS a été proposée à l'aide du POLARS score, lequel prend en compte l'âge, le sexe, l'exérèse totale ou partielle du mésorectum, la hauteur de l'anastomose, la présence d'une stomie de protection, et la réalisation d'une radiothérapie néo adjuvante (**figure 3**) (16). Une estimation préopératoire du risque de LARS permettrait d'adapter la stratégie thérapeutique à chaque patient. C'est dans cet objectif de stratégie personnalisée qu'un essai randomisé du groupe GRECCAR (Groupe de recherche clinique français sur le cancer du rectum) est actuellement en cours pour évaluer l'intérêt de la stomie de protection en termes de qualité de vie (GRECCAR 17).

Prise en charge thérapeutique du LARS

Tout d'abord, il faut informer le patient qu'une amélioration de la symptomatologie est possible au cours du temps, notamment durant les 12 premiers mois postopératoires.

La prise en charge thérapeutique du LARS repose sur une escalade thérapeutique avec une association de « moyens médicaux », synthétisée dans un « manuel » récemment publié (17).

Dans un premier temps, les traitements aggravant les troubles du transit doivent être identifiés et supprimés si possible. Une prise en charge diététique pour adapter le régime alimentaire (sans résidus) aux troubles du transit sous-jacents est à envisager.

Les traitements médicaux reposent sur la régularisation du transit, grâce à des ralentisseurs du transit, des chélateurs biliaires ou des laxatifs ; mais également sur la vacuité rectale grâce aux suppositoires et lavements trans-anaux. Des obturateurs anaux peuvent être prescrits, mais sont souvent mal tolérés.

Des règles hygiéno-diététiques pour traiter les conséquences cutanées péri-anales peuvent être rappelées (savon neutre, sécher la peau, etc.).

En parallèle de la prise en charge médicale, une rééducation ano-périnéale est indispensable pour réduire les fuites, améliorer la sensibilité et la discrimination, et ce pendant une durée minimale de 6 à 12 mois. Elle doit être pratiquée par un kinésithérapeute spécialisé dans ce domaine.

En cas d'échec après ces traitements médicaux, l'étape suivante est l'irrigation colique rétrograde (*Peristeen®*), pour assurer une vacuité rectale par un effet évacuateur avec augmentation de la motricité colique en réponse à la disten-

sion rectale et au large volume d'eau instillé. Cette thérapeutique nécessite une certaine compliance et une éducation du patient, avec l'aide par exemple d'infirmières stomathérapeutes, après élimination des contre-indications (chirurgie récente, sténose par exemple).

Si les thérapeutiques précédentes ne sont pas suffisantes ou contre-indiquées, d'autres options sont possibles :

- l'injection de toxine botulique peut être proposée dans des centres experts, car cette thérapeutique est peu démocratisée, d'autant plus dans cette indication. Néanmoins les premiers résultats sont très prometteurs (18). D'autres résultats devraient être prochainement rapportés.
- l'irrigation antérograde, *via* une cæcostomie percutanée endoscopique ou chirurgicale (technique de Malone), est possible. Cette thérapeutique nécessite également une certaine compliance et éducation du patient, car elle peut être source de morbidité.
- la neuromodulation des racines sacrées peut être une option peu invasive, dont l'efficacité dans le LARS a été démontrée à travers des séries de cas (19).
- la stimulation tibiale peut être une option moins invasive que la neuromodulation des racines sacrées mais elle a des résultats moins évidents dans le LARS.

Des essais randomisés sur l'efficacité de la neuromodulation des racines sacrées et la stimulation tibiale dans le LARS sont en cours.

En dernier recours, après échec des différentes options thérapeutiques, la stomie définitive reste une solution.

Quel que soit le stade de prise en charge thérapeutique du LARS, un accompagnement psychologique, avec des infirmières stomathérapeutes et des associations de patients sont à proposer au patient.

En conclusion, le risque de survenue d'un LARS est malheureusement inhérent à la prise en charge chirurgicale du cancer du rectum avec un patient sur deux concerné. Il existe des facteurs de risque, plus ou moins modulables. Sa prise en charge diagnostique et surtout thérapeutique est pluridisciplinaire et repose sur une escalade thérapeutique, avec différentes options médicales et chirurgicales.

Références

1. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, *et al.* 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;22(5):702-715.
2. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, *et al.* 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.
3. Kanani A, Veen T, Søreide K. Neoadjuvant immunotherapy in primary and metastatic colorectal cancer. *Br J Surg*. 2021 1;108(12):1417-1425.
4. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*. 1982;69(10):613-6.
5. Emmertsen KJ, Laurberg S, Rectal Cancer Function Study Group. Impact of bowel dysfunction on quality of life after sphincter-preserving resection for rectal cancer. *Br J Surg*. 2013;100(10):1377–87.
6. Keane C, Fearnhead NS, Bordeianou L, Christensen P, Basany EE, Laurberg S, *et al.* International consensus definition of low anterior resection syndrome. *Colorectal Dis*. 2020;22:331–41.
7. Emmertsen KJ, Laurberg S. Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg*. 2012;255(5):922-8.
8. Eid Y, Bouvier V, Dejardin O, *et al.* 'French LARS score': validation of the French version of the low anterior resection syndrome (LARS) score for measuring bowel dysfunction after sphincter-preserving surgery among rectal cancer patients: a study protocol. *BMJ Open*. 2020 8;10(3):e034251
9. Jorge JM, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 1993;36(1):77-97.
10. Bretagnol F, Rullier E, Laurent C, Zerbib F, Gontier R, Saric J. Comparison of functional results and quality of life between intersphincteric resection and conventional coloanal anastomosis for low rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(6):832-8.
11. Denost Q, Laurent C, Capdepont M, Zerbib F, Rullier E. Risk factors for fecal incontinence after intersphincteric resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(8):963-8.
12. Ribi K, Marti WR, Bernhard J, *et al*. Quality of Life After Total Mesorectal Excision and Rectal Replacement: Comparing Side-to-End, Colon J-Pouch and Straight Colorectal Reconstruction in a Randomized, Phase III Trial (SAKK 40/04). *Ann Surg Oncol*. 2019;26(11):3568-3576.
13. Parc Y, Ruppert R, Fuerst A, *et al.* Better Function With a Colonic J-Pouch or a Side-to-end Anastomosis?: A Randomized Controlled Trial to Compare the Complications, Functional Outcome, and Quality of Life in Patients With Low Rectal Cancer After a J-Pouch or a Side-to-end Anastomosis. *Ann Surg*. 2019;269(5):815-826.
14. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC. Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*. 2001;88(3):400-4.
15. Mongin C, Maggiori L, Agostini J, Ferron M, Panis Y. Does anastomotic leakage impair functional results and quality of life after laparoscopic sphincter-saving total mesorectal excision for rectal cancer? A case-matched study. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(4):459-67.
16. Battersby NJ, Bouliotis G, Emmertsen KJ, *et al.* Development and external validation of a nomogram and online tool to predict bowel dysfunction following restorative rectal cancer resection: the POLARS score. Gut. 2018;67(4):688–96.
17. Christensen P, Baeten CI, Espín-Basany E, Martellucci J, Nugent KP, Zerbib F, *et al*. MANUEL Project Working Group. Management guidelines for low anterior resection syndrome - the MANUEL project. *Colorectal Dis* 2021;23(2):461-475.
18. Bridoux V, Gourcerol G, Kianifard B, Touchais JY, Ducrotte P, Leroi AM, *et al*. Botulinum A toxin as a treatment for overactive rectum with associated faecal incontinence. *Colorectal Dis*. 2012 Mar;14(3):342-8.
19. Mege D, Meurette G, Vitton V, Leroi AM, Bridoux V, Zerbib P, *et al.* Club NEMO. Sacral nerve stimulation can alleviate symptoms of bowel dysfunction after colorectal resections. Colorectal Dis. 2017;19(8):756-763.

ABRÉVIATIONS

LARS : Low Anterior Rectal Resection Syndrome (syndrome de résection antérieure)

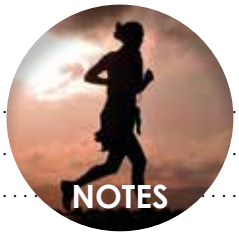
OR : Odd ratio

GRECCAR : Groupe de recherche clinique français sur le cancer du rectum

5

Les cinq points forts

- Le syndrome de résection rectale est observé dans 50 % des cas après proctectomie réalisée pour cancer.
- En cas de syndrome de résection rectale, il faut toujours éliminer une récidive tumorale.
- Les facteurs de risque sont multiples, liés au patient, à la tumeur, au traitement néoadjuvant et au geste chirurgical.
- Une amélioration de la symptomatologie est possible au cours du temps.
- La prise en charge repose sur le traitement médical (lavements et laxatifs) associé à une rééducation anopérinéale et en cas d'échec sur certaines techniques chirurgicales (neuromodulation des racines sacrées, cæcostomie pour irrigations antérogrades, colostomie).


NOTES

Rectocèle, entérocèle et élytrocèle : diagnostic et prise en charge

Agnès SENÉJOUX

Les Hôpitaux Privés Rennais - 6 bd de la Boutière - 35760 Saint-Grégoire (France)
agnes.senejoux@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les symptômes
- Savoir examiner
- Savoir prescrire les examens complémentaires
- Connaître les principes du traitement médical
- Connaître les indications du traitement chirurgical

LIENS D'INTÉRÊT

Aucun

MOTS-CLÉS

Rectocèle, entérocèle, élytrocèle

ABRÉVIATIONS

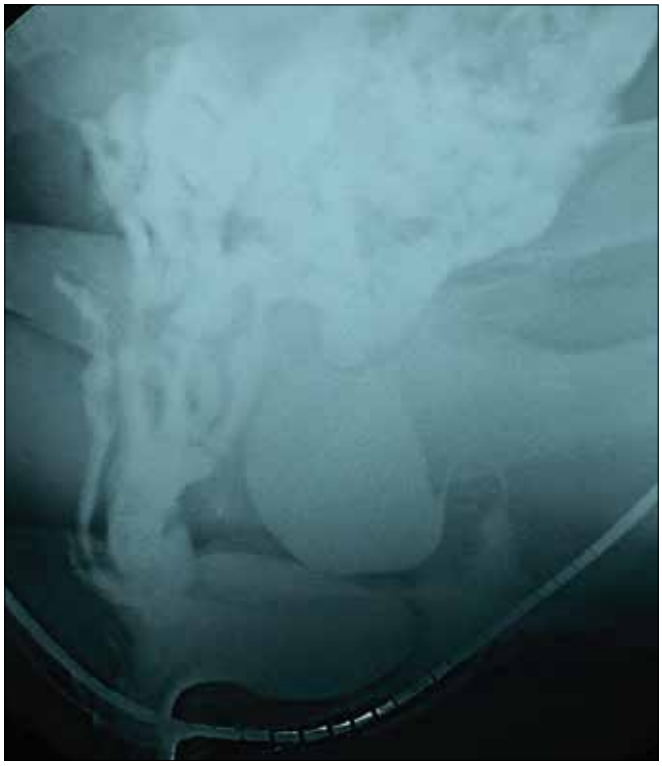
Se reporter en fin d'article

Définitions et épidémiologie

Quasi exclusivement observée chez la femme, la rectocèle est une protrusion de la paroi rectale antérieure refoulant la paroi vaginale postérieure. Elle se manifeste par une tuméfaction pouvant faire saillie à la vulve (**figure 1**). L'élytrocèle se définit comme une hernie du cul de sac de Douglas s'interposant dans la cloison recto-vaginale (**figure 2**).

Figure 1 : Colpocèle postérieure en rapport avec une rectocèle

Figure 2 : Défécographie objectivant une rectocèle et une entérocèle



FMC HGE : Organisme certifié Qualiopi pour la catégorie "actions de formation"

Son contenu peut être variable : péritoine (péritonéocèle), intestin grêle (entérocèle), sigmoïde (sigmoïdocèle). Rectocèle et élytrocèle se manifestent par une colpocèle postérieure, c'est à dire un prolapsus de la paroi vaginale postérieure. Ces anomalies s'intègrent dans le cadre plus large des troubles de la statique pelvienne de la femme associant de façon diverse des pathologies des 3 compartiments pelviens (urinaire antérieur, génital médian, anorectal postérieur).

Ces anomalies sont peu fréquentes chez la femme jeune et nullipare. En revanche 2/3 des femmes ayant accouché présentent des anomalies anatomiques de la statique pelvienne (1). L'âge, la parité, l'obésité, les efforts de poussée excessifs, l'hystérectomie et l'hérédité sont des facteurs de risque identifiés (1).

Connaître les symptômes

Le développement des techniques d'imagerie et de la défécographie dans les années 1980 a permis de montrer combien certaines anomalies sont fréquentes. La constatation d'une rectocèle de moins de 2,5 cm est commune et peut être considérée comme physiologique. La prévalence de la rectocèle chez la femme volontaire saine en défécographie varie en effet de 81 à 93 % (2,3). Seules les rectocèles de grande taille peuvent être symptomatiques. L'entérocèle est quant à elle moins commune, présente chez 10 % des volontaires saines dans le travail de Shorvon *et al.* (3)

Les symptômes sont variés et non spécifiques. Les manifestations digestives sont : une dyschésie, une sensation d'évacuation incomplète ou fragmentée, des efforts de poussée importants ou de manœuvres digitales endovaginales visant à réduire la rectocèle pour en faciliter l'évacuation, des suintements fécaux passifs. Les manifestations gynécologiques sont la perception d'une tuméfaction vaginale pouvant s'extérioriser à la vulve avec parfois une irritation locale liée aux frottements dans les sous-vêtements, des douleurs, une pesanteur pelvienne, une dyspareunie. Certains symptômes peuvent être majorés en position debout ou lors d'efforts physiques, augmentés en fin de journée, soulagés par la position allongée.

Diagnostic clinique

Le diagnostic de rectocèle repose sur l'examen clinique réalisé en position gynécologique, préférable à la position genu-pectorale habituellement utilisée pour l'examen proctologique, cette position pouvant sous-estimer l'importance de la rectocèle. La patiente est invitée à pousser de façon à visualiser la saillie de la paroi vaginale postérieure. L'examen peut caractériser les différents éléments des troubles de la statique pelvienne au mieux en utilisant un spéculum de Collin démonté (ou en refoulant au doigt). Placé sur le mur antérieur vaginal, en faisant pousser la malade, l'examen visualise la colpocèle postérieure, dans un second temps l'hémispéculum refoule la paroi vaginale postérieure et permet de mettre en évidence une colpocèle antérieure et de démasquer une incontinence urinaire réduite par « effet pelote ». L'importance de la rectocèle peut être quantifiée selon la classification de Baden-Walker (**figure 3**). On distingue les rectocèles basses, sus-anales infra-lévatoriennes et des rectocèles hautes sus-lévatoriennes qui intéressent la totalite´ de la paroi vaginale, souvent associées a`une élytrocèle. Le toucher rectal permet de confirmer la rectocèle en plaçant l'index en crochet pour faire saillir dans le vagin, il apprécie la vacuité rectale. La corrélation entre les données de l'examen clinique et celles de la défécographie est bonne et ce d'autant plus que la rectocèle n'est pas de petite taille (4).

Figure 3 : Classification de Baden-Walker des prolapsus

Stade	Localisation du prolapsus
1	Intravaginal
2	Affleurant la vulve
3	Dépassant l'orifice vulvaire
4	Complètement extériorisé

Le diagnostic d'élytrocèle et d'entérocèle est en revanche plus difficile. Classiquement l'entérocèle est recherchée par le toucher bidigital en position debout ou en demandant à la patiente de poser la jambe gauche sur un petit tabouret. La sensation d'interposition entre les 2 doigts d'éléments mobiles, parfois gargouillants, témoigne de la présence dans le cul-de-sac de Douglas d'anses intestinales. Néanmoins, l'examen clinique est le plus souvent très insuffisant au diagnostic d'entérocèle (5) : 50 à 84 % des entérocèles sont en effet méconnues par l'examen clinique.

L'examen clinique recherche par ailleurs des anomalies de la statique pelvienne associées. Au niveau des étages antérieur et médian, il apprécie la distance ano-vulvaire, recherche des cicatrices périnéales, apprécie le tonus anal à l'état basal et la contraction volontaire. Il permet également de rechercher un anisme (contraction paradoxale du canal anal perçue sur le doigt au toucher anorectal à la poussée).

Les examens complémentaires

Ils sont habituellement inutiles lors de la prise en charge initiale car leur résultat ne modifie pas celle-ci.

La défécographie est l'examen de référence pour le bilan morphologique des rectocèles. Les alternatives non irradiantes sont l'IRM dynamique et l'échographie transpérinéale ou endovaginale.

La défécographie permet une évaluation dynamique de la morphologie et de la fonction, elle a l'avantage d'être réalisée en position physiologique. Une pâte barytée est introduite dans le rectum, le vagin et le grêle sont également opacifiés, voire pour certains la vessie, réalisant ainsi une colpo-cysto-défécographie. L'examen permet de préciser la capacité du rectum à se vider et l'aptitude de l'appareil sphinctérien à se relâcher. Lorsqu'il existe une rectocèle sa taille et sa vidange en fin de défécation sont précisés.

L'IRM dynamique évite l'irradiation et permet d'étudier les différents compartiments pelviens. Elle n'est habituellement pas réalisée en position physiologique de la défécation. Certaines femmes ne parviennent pas à évacuer pendant l'examen ce qui en limite la pertinence. L'acceptabilité des 2 examens paraît similaire (6). Dans une récente méta analyse de la Cochrane Library regroupant 39 études et 2 483 patients la sensibilité de la défécographie pour le diagnostic respectivement de rectocèle et d'entérocèle était de 98 % (IC 94-99 %), et 91 % (IC 83-97 %) *versus* 90 % (IC 79-97 %) et 99 % (IC 96-100 %) pour l'IRM dynamique. La spécificité de la défécographie était respectivement pour la rectocèle et l'entérocèle de 78 % (IC 63-90 %) et 96 % (IC 93-99 %) *versus* 90 % (IC 76-97 %) et 99 % (IC 96-100 %) pour l'IRM dynamique. L'échographie a nettement moins été étudiée que les 2 autres techniques d'imagerie. Le niveau de preuve concernant cet examen est faible mais sa sensibilité et sa spécificité paraissent moins bonnes que celles de la défécographie. Les auteurs concluent à l'avantage de la défécographie (7). Il faut cependant souligner que dans certains centres le choix de l'examen tient aussi compte de la facilité d'accessibilité à la technique et de l'expertise des opérateurs qui peuvent être variables.

La manométrie anorectale permet de confirmer une dys-synergie recto-sphinctérienne suspectée par l'examen clinique, elle quantifie les performances sphinctériennes et apprécie la sensibilité rectale.

Le bilan urodynamique permet de repérer une incontinence urinaire potentielle pouvant se démasquer après correction de la rectocèle (suppression de l'effet « pelote »).

Enfin, selon les cas, d'autres examens peuvent être demandés : échographie endo-anale lorsque des lésions sphinctériennes associées sont suspectées, temps de transit colique aux marqueurs, coloscopie…

Un bilan complémentaire n'a d'intérêt qu'en cas d'échec de la prise en charge initiale lorsqu'un traitement chirurgical est envisagé.

Prise en charge initiale : principe du traitement médical

Le traitement médical consiste à traiter la constipation terminale. Outre les habituels conseils diététiques prodigués (alimentation riche en fibre, hydratation), on proposera l'utilisation d'un « accroupisseur » permettant d'évacuer plus efficacement dans une position plus physiologique avec une ouverture de l'angle anorectal améliorée (8). Les laxatifs par voie orale, osmotiques ou mucilages, permettent d'améliorer la consistance des selles, ils sont théoriquement plus utiles en cas de ralentissement du transit associé. Les suppositoires, à dégagement gazeux ou non, facilitant l'exonération (type Eductyl ® ou glycérine) ou les mini lavements peuvent être proposés. La rééducation par biofeedback peut avoir un intérêt en particulier lorsqu'une dys-synergie anorectale associée est suspectée (9).

Concernant les manifestations gynécologiques, il faut souligner que l'efficacité du port d'un pessaire est bien moindre que pour les prolapsus génitaux.

Quand adresser au chirurgien ?

En cas d'échec du traitement médical ou lorsqu'il existe des manifestations gynécologiques invalidantes, la question du traitement chirurgical se pose. Il faut garder à l'esprit que le lien de causalité entre les symptômes de la patiente et les anomalies anatomiques observées ne sont pas systématiquement corrélées. Une cure de rectocèle se discute pour les rectocèles de taille significative, nécessitant des manœuvres digitales évacuatrices ou se vidant mal sur les examens d'imagerie. Il importe de tenir compte du retentissement des troubles sur la qualité de vie et du terrain (comorbidités). En l'absence de facteurs prédictifs du résultat fonctionnel, la patiente doit être informée du risque de d'amélioration incomplète ou d'échec. Ainsi dans une étude contrôlée étudiant la réparation chirurgicale des rectocèles chez 160 femmes, à 1 an, près d'une femme sur 2 reste symptomatique avec des troubles de la défécation persistants (10). L'objectif du traitement est d'améliorer la fonction sans démasquer d'autre troubles de la statique pelvienne et sans engendrer de séquelles.

Les troubles de la statique pelvienne étant fréquemment multi compartimentaux, la décision thérapeutique fait souvent appel à des réunions de concertation pluridisciplinaires.

De multiples techniques chirurgicales de traitement des rectocèles sont décrites. Elles se distinguent par la voie d'abord historiquement très dépendante des chirurgiens la pratiquant, les gynécologues recourant davantage à la voie vaginale ou périnéale, les chirurgiens digestifs à la voie transanale ou abdominale.

La voie transvaginale consiste à ouvrir la paroi vaginale postérieure pour venir plicaturer la paroi rectale herniée, la muqueuse vaginale redondante étant réséquée avant fermeture. Une myorraphie des releveurs peut être associée mais ce geste peut être source de dyspareunie et doit être évité chez la femme sexuellement active (11). Une interposition prothétique peut être réalisée en complément. Actuellement, l'utilisation des prothèses synthétiques est suspendue par la HAS du fait du risque de complications (exposition prothétique, infections, douleurs…). L'utilisation d'une prothèse biologique est sûre mais n'a pas d'avantage en termes d'efficacité (12).

La voie transpérinéale aborde la cloison rectovaginale entre l'anus et le vagin, le principe de la réparation est similaire. L'avantage de cette voie est, pour certains auteurs la possibilité d'une réparation sphinctérienne associée, un risque moindre de dyspareunie mais une étude comparative n'a pas montré de différence significative de ce point de vue (13).

Contrairement à la voie transanale, les voies transvaginale ou transpérinéale permettent d'aborder le cul de sac de Douglas si nécessaire pour traiter une élytrocèle ou une entérocèle associée.

La voie transanale (technique de Sullivan) consiste à réséquer la muqueuse de la face antérieure du rectum en excès jusqu'au sommet de la rectocèle puis à plicaturer à l'aide de fil résorbables la musculeuse rectale de façon longitudinale avant de fermer la muqueuse. La technique dite de STARR (Stapled Transanal Rectal Resection) consiste à réséquer la

paroi rectale antérieure avec une pince agrafeuse courbée permettant une suture mécanique. Des complications parfois gravissimes ont été rapportées avec cette technique. Dans un registre européen rapportant 2 838 procédures le taux de complications était de 36 % avec 20 % d'urgences défécatoires, 1,8 % d'incontinence, 5 % de saignements et 4,4 % de sepsis (14).

La voie transanale paraît moins efficace que la voie transvaginale avec un risque relatif de récidive 4 fois supérieur dans une méta-analyse (15).

La rectopexie ventrale par voie d'abord abdominale par cœlioscopie consiste à réaliser une promontofixation ventrale du rectum à l'aide d'une prothèse synthétique non résorbable. Cette intervention permet de traiter entérocèle, élytrocèle et d'autres troubles de la statique pelvienne éventuellement associés en rajoutant une bandelette antérieure pour traiter cystocèle ou prolapsus génital. L'efficacité à long terme de cette technique est excellente avec un taux de récidive de 8,2 % à 10 ans dans une série de 919 malades, une régression de la dyschésie dans 74 % des cas (16). Des complications en rapport avec la bandelette étaient observées chez 4,6 % des malades à 10 ans dans cette série. L'intervention peut être réalisée par robot sans différence sur la durée opératoire, avec une durée moyenne d'hospitalisation significativement moindre [-0,42 (IC 95 % -0,67-0,17)], sans que le gain en termes d'efficacité et de sécurité soit démontré (17). Le rapport coût/ efficacité de l'intervention robot reste à préciser.

La rectopexie ventrale paraît peut être finalement l'intervention de choix car elle offre habituellement des suites simples et une meilleure efficacité à long terme par rapport aux voies d'abord gynécologiques et transanales. Il n'existe cependant pas de recommandation concernant la technique chirurgicale à employer et la voie vaginale peut se discuter en cas de rectocèle isolée ayant des manifestations essentiellement d'ordre gynécologique.

Conclusion

Il faut savoir évoquer et rechercher une rectocèle chez les femmes consultant pour dyschésie.

L'examen clinique permet facilement de suspecter le diagnostic et les examens complémentaires ne sont pas systématiquement indiqués en première intention. Lorsque le traitement médical est en échec, un traitement chirurgical se discute mais il est parfois difficile de rattacher les symptômes aux anomalies anatomiques mises en évidence qui peuvent s'observer chez la volontaire saine, notamment pour la rectocèle.

Les techniques chirurgicales sont multiples. La voie laparoscopique tend à s'imposer, offrant une excellente efficacité, une morbidité faible et permet de traiter toutes les composantes des troubles de la statique pelvienne.

Bibliographie

1. Bump RC, Norton PA. Epidemiology and natural history of pelvic floor dysfunction. Obstet Gynecol Clin North Am. 1 déc 1998;25(4):72346.
2. Palit S, Bhan C, Lunniss PJ, Boyle DJ, Gladman MA, Knowles CH, *et al.* Evacuation proctography: a reappraisal of normal variability. Colorectal Dis. 2014;16(7):53846.
3. Shorvon PJ, McHugh S, Diamant NE, Somers S, Stevenson GW. Defecography in normal volunteers: results and implications. Gut. 1 déc 1989;30(12):173749.
4. Wallace SL, Torosis M, Rogo-Gupta L. Does Rectocele on Defecography Equate to Rectocele on Physical Examination in Patients With Defecatory Symptoms? Female Pelvic Med Reconstr Surg. 1 janv 2021;27(1):1822.
5. Sentovich SM, Rivela LJ, Thorson AG, Christensen MA, Blatchford GJ. Simultaneous dynamic proctography and peritoneography for pelvic floor disorders. Dis Colon Rectum. sept 1995;38(9):9125.
6. van Gruting IMA, Stankiewicz A, Kluivers K, De Bin R, Blake H, Sultan AH, *et al*. Accuracy of Four Imaging Techniques for Diagnosis of Posterior Pelvic Floor Disorders. Obstet Gynecol. nov 2017;130(5):101724.
7. van Gruting IMA, Stankiewicz A, Thakar R, Santoro GA, IntHout J, Sultan AH. Imaging modalities for the detection of posterior pelvic floor disorders in women with obstructed defaecation syndrome. Cochrane Colorectal Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 23 sept 2021
8. Comparison of Straining During Defecation in Three Positions: Results and Implications for Human Health. Dig Dis Sci. 2003;48(7):5.
9. Moore D, Young CJ. A systematic review and meta-analysis of biofeedback therapy for dyssynergic defaecation in adults. Tech Coloproctology. sept 2020;24(9):90918.
10. Sung VW, Rardin CR, Raker CA, Lasala CA, Myers DL. Changes in bowel symptoms 1 year after rectocele repair. Am J Obstet Gynecol. nov 2012;207(5):423.e1-423.e5.
11. Farid M, Madbouly KM, Hussein A, Mahdy T, Moneim HA, Omar W. Randomized Controlled Trial between Perineal and Anal Repairs of Rectocele in Obstructed Defecation. World J Surg. avr 2010;34(4):8229.
12. Prolapsus génital de la femme : prise en charge thérapeutique. Validé par le collège le § mai 2021. Recommandation HAS. Disponible sur : https://www.has-sante.fr
13. Balata M, Elgendy H, Emile SH, Youssef M, Omar W, Khafagy W. Functional Outcome and Sexual-Related Quality of Life After Transperineal Versus Transvaginal Repair of Anterior Rectocele: A Randomized Clinical Trial. Dis Colon Rectum. avr 2020;63(4):52737.
14. Jayne DG, Schwandner O, Stuto A. Stapled transanal rectal resection for obstructed defecation syndrome: one-year results of the European STARR Registry. Dis Colon Rectum. juill 2009;52(7):120512; discussion 1212-1214.
15. Mowat A, Maher D, Baessler K, Christmann-Schmid C, Haya N, Maher C. Surgery for women with posterior compartment prolapse. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018
16. Consten ECJ, van Iersel JJ, Verheijen PM, Broeders IAMJ, Wolthuis AM, D'Hoore A. Long-term Outcome After Laparoscopic Ventral Mesh Rectopexy: An Observational Study of 919 Consecutive Patients. Ann Surg. nov 2015;262(5):7428.
17. Flynn J, Larach JT, Kong JCH, Warrier SK, Heriot A. Robotic *versus* laparoscopic ventral mesh rectopexy: a systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis. août 2021;36(8):162131.

ABRÉVIATIONS

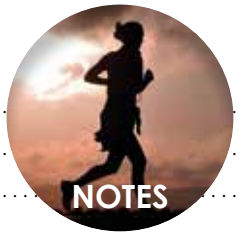
IRM : imagerie par résonance magnétique

HAS : haute autorité de santé

5

Les cinq points forts

- L'existence d'une rectocèle de petite taille est physiologique chez la femme.
- Les examens complémentaires sont habituellement inutiles lors de la prise en charge initiale.
- Une imagerie peut s'avérer nécessaire et repose sur une défécographie ou une IRM dynamique.
- La chirurgie est à discuter pour les rectocèles de grande taille, entraînant une dyschésie nécessitant des manœuvres digitales exonératrices, se vidangeant mal en imagerie ou pour celles responsables d'un prolapsus génital invalidant.
- La rectopexie ventrale sous coelioscopie a une excellente efficacité à long terme avec une morbidité faible.


NOTES

ŒSOPHAGE - MOTRICITÉ

ŒSOPHAGE - MOTRICITÉ

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS

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

→ Œsophagite à éosinophiles : de la pathologie au traitement

Sabine ROMAN (Lyon)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quelle est la réponse exacte concernant la réalisation des biopsies œsophagiennes pour suspicion d'œsophagite à éosinophiles ?

- ❍ A. Les biopsies doivent être réalisées dans différents sites de l'œsophage
- ❍ B. La réalisation de 4 biopsies est suffisante
- ❍ C. En l'absence de lésion muqueuse il est inutile de réaliser des biopsies
- ❍ D. La réalisation de biopsie est contre-indiquée en cas d'endoscopie d'urgence pour impaction alimentaire
- ❍ E. Les biopsies doivent être mises dans des flacons séparés

Question 2

1 seule réponse exacte

Quelle est la réponse exacte concernant les relations entre l'œsophagite à éosinophiles (OeE), le reflux gastro-œsophagien (RGO) et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ?

- ❍ A. Un RGO doit être éliminé pour retenir le diagnostic d'OeE
- ❍ B. Seules les OeE avec RGO répondent au traitement par IPP
- ❍ C. Le RGO est un co-facteur de survenue d'OeE
- ❍ D. Les IPP ont l'AMM pour le traitement de l'OeE
- ❍ E. La présence de polynucléaires éosinophiles dans l'œsophage proximal est en faveur d'un RGO

Question 3

1 seule réponse exacte

Quelle est la réponse exacte concernant le traitement par corticothérapie pour l'œsophagite à éosinophiles ?

- ❍ A. La corticothérapie systémique est plus efficace que la corticothérapie locale
- ❍ B. La corticothérapie en spray dégluti est plus efficace qu'en forme visqueuse
- ❍ C. La durée du traitement d'induction par budésonide oro-dispersible est de 2 semaines
- ❍ D. Le budésonide oro-dispersible est prescrit après échec des inhibiteurs de la pompe à protons
- ❍ E. Une insuffisance surrénalienne doit être systématiquement recherchée à l'arrêt d'un traitement au long cours par budésonide oro-dispersible

→ RGO : les alternatives chirurgicales ou endoscopiques aux traitements médicamenteux

Maximilien BARRET (Paris)

Question 1

1 seule réponse exacte

La pH-impédancemétrie œsophagienne des 24 heures permet :

A. D'éliminer un trouble moteur œsophagien
B. D'éliminer une complication du reflux gastro-œsophagien
C. D'analyser la corrélation entre les évènements de reflux et les symptômes
D. De quantifier les reflux biliaires
E. De déterminer la présence d'une hernie hiatale

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi ces symptômes, lequel est le plus susceptible d'être amélioré par une chirurgie antireflux ?

A. Un pyrosis
B. Des douleurs thoraciques pseudoangineuses
C. Des régurgitations
D. Une douleur pharyngée chronique
E. Une dysphagie aux solides

Question 3

1 seule réponse exacte

Parmi ces options thérapeutiques, laquelle constitue la référence dans le traitement chirurgical du reflux gastro-œsophagien selon les recommandations européennes :

A. La Fundoplicature de Nissen (360°)
B. Le bypass en Y
C. La fundoplicature de Toupet (270°)
D. La fundoplicature endoscopique
E. La fundoplicature antérieure de Dor

→ Troubles moteurs œsophagiens hors achalasie : définition et stratégies thérapeutiques

Sophie MARJOUX (Cagnes-sur-Mer)

Question 1

1 seule réponse exacte

Suivant la dernière classification de Chicago, la manométrie œsophagienne de haute résolution :

- ❍ A. Est réalisée chez un patient à jeun depuis au moins 12 heures
- ❍ B. Doit être réalisée en position allongée uniquement
- ❍ C. Inclut systématiquement des tests de provocation aux solides
- ❍ D. Ne peut être effectuée que par un médecin
- ❍ E. Doit être complétée par un TOGD minuté ou une mesure de planimétrie par impédance en cas de doute diagnostique entre une achalasie et un défaut de relaxation de la jonction œso-gastrique

Question 2

1 seule réponse exacte

Concernant la prise en charge thérapeutique des troubles moteurs de type « hypermotricité » :

- ❍ A. Une injection de toxine botulinique doit être envisagée en première intention en cas de défaut de relaxation de la jonction œso-gastrique
- ❍ B. Un traitement anti-reflux n'est jamais suffisant en cas de spasmes de l'œsophage
- ❍ C. Une dilatation endoscopique n'est jamais indiquée en cas de spasmes
- ❍ D. Une prise en charge chirurgicale est à discuter en cas d'œsophage hypercontractile
- ❍ E. L'abstention thérapeutique avec surveillance peut être proposée en cas d'œsophage hypercontractile

Question 3

1 seule réponse fausse

Concernant la prise en charge thérapeutique des troubles moteurs de type « hypomotricité », quelle est la réponse fausse :

- ❍ A. Le syndrome de motricité inefficace est une contre-indication formelle à la chirurgie anti-reflux
- ❍ B. En cas de syndrome de motricité inefficace, une myotomie endoscopique ne doit pas être réalisée
- ❍ C. Une sclérodermie systémique doit être évoquée devant un tableau de contractions absentes
- ❍ D. Une achalasie doit être évoquée en cas de contractions absentes pour 100 % des déglutitions et avec une pression de relaxation intégrée (PRI) supérieure ou égale à 10 mmHg
- ❍ E. L'injection de toxine botulinique ne peut pas restaurer de péristaltisme dans le corps de l'œsophage

→ Diabète et troubles moteurs œso-gastriques : des symptômes aux traitements

Guillaume GOURCEROL (Rouen)

Question 1

1 seule réponse exacte

En dehors de la gastroparésie, quelle autre pathologie œso-gastrique est plus fréquente chez les diabétiques ?

- ❍ A. L'achalasie
- ❍ B. Le reflux gastro-œsophagien
- ❍ C. La métaplasie intestinale de Barrett
- ❍ D. Le pyrosis fonctionnel
- ❍ E. La dyspepsie fonctionnelle à forme douloureuse

Question 2

1 seule réponse exacte

Chez un malade diabétique, le diagnostic de gastroparésie repose sur :

- ❍ A. La clinique avec la survenue de vomissements post-prandiaux
- ❍ B. L'endoscopie digestive haute avec présence de résidus alimentaires gastriques chez un malade pourtant à jeun
- ❍ C. La scintigraphie gastrique avec la mesure du temps de demi-vidange gastrique (T1/2)
- ❍ D. La scintigraphie gastrique avec le pourcentage de rétention gastrique du repas test > 10 % à 4 h
- ❍ E. Un test thérapeutique avec des prokinétiques

Question 3

1 seule réponse exacte

Quel médicament anti diabétique est susceptible d'induire une gastroparésie ?

- ❍ A. metformine
- ❍ B. degludec
- ❍ C. glicazide
- ❍ D. acarbose
- ❍ E. sitagliptine

Œsophagite à éosinophiles : de la pathologie au traitement

Sabine ROMAN

Hospices Civils de Lyon et Université Claude Bernard Lyon I
Explorations Fonctionnelles Digestives - Hôpital Edouard Herriot – Pavillon L - 5 place d'Arsonval - 69437 Lyon cedex 03 - France
sabine.roman@chu-lyon.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la physiopathologie
- Connaître les explorations nécessaires au diagnostic
- Connaître les modalités thérapeutiques
- Connaître l'évolution et savoir organiser le suivi

LIEN D'INTÉRÊT

Consultante pour Dr Falk Pharma, Sanofi ; Bourse recherche : Medtronic, Diversatek Healthcare

MOTS-CLÉS

Dysphagie ; biopsies ; corticothérapie locale

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

L'œsophagite à éosinophiles (OeE) est aujourd'hui la première cause de dysphagie du sujet jeune. Elle est caractérisée par la présence d'un infiltrat inflammatoire avec polynucléaires éosinophiles dans la muqueuse œsophagienne et une fibrose. Sa prévalence de l'ordre de 50 cas pour 100 000 habitants est en augmentation. Elle est plus fréquente chez l'homme que chez la femme et le pic d'incidence est observé dans la 3e et 4e décade. Des antécédents d'asthme, de rhinite allergique ou d'atopie sont fréquemment retrouvés. Le diagnostic nécessite des symptômes évocateurs, au premier rang desquels la dysphagie, et la présence d'éosinophiles dans la muqueuse œsophagienne. Les signes endoscopiques, bien que très souvent présents, peuvent être absents et une endoscopie normale n'élimine pas le diagnostic. Ainsi la réalisation de biopsies œsophagiennes est fondamentale dès lors qu'il existe une dysphagie sans cause évidente en endoscopie qu'il y ait ou non des signes endoscopiques évocateurs d'OeE. D'après les recommandations européennes et internationales, le traitement de 1re intention repose sur la prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), de corticoïdes en topiques et/ou d'un régime d'éviction alors qu'en France les corticoïdes locaux ont l'AMM après échec des IPP. Le traitement endoscopique est proposé en cas de sténose œsophagienne prédominante. Différents consensus européens et internationaux proposent une conduite à tenir diagnostique et thérapeutique pour la prise en charge de cette maladie émergente (1-3).

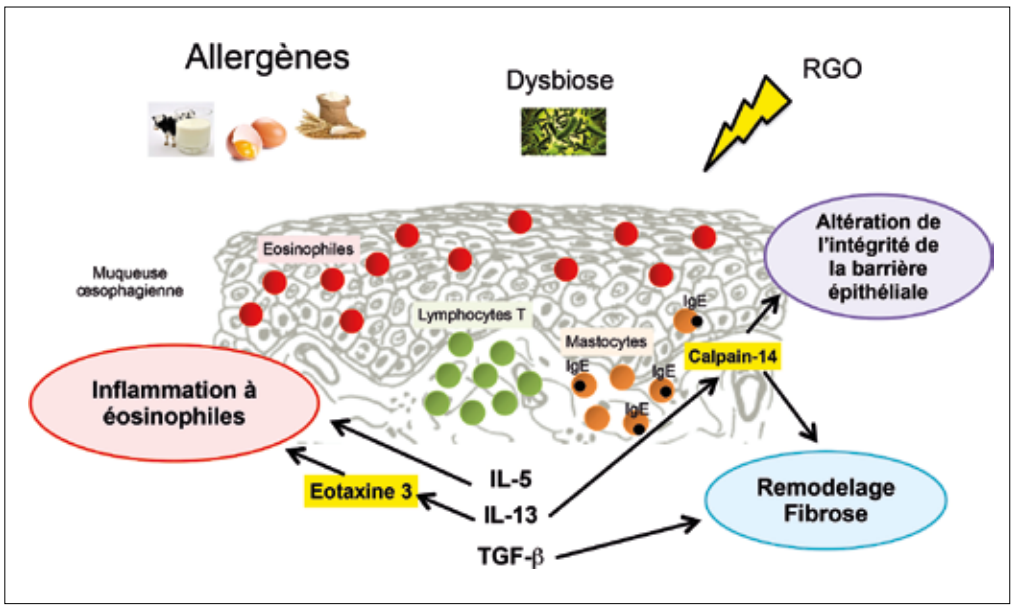
Physiopathologie

L'œsophagite à éosinophiles est une inflammation œsophagienne chronique avec une réponse immune de type T helper 2 (Th2). Ce type de réponse immune est également impliquée dans la physiopathologie de l'asthme, de la dermatite atopique et de la rhinite allergique. Reflux gastro-œsophagien (RGO) et achalasie peuvent être associés à l'OeE (**figure 1**).

L'œsophagite à éosinophiles : maladie inflammatoire de type Th2

Dans une réponse immune de type Th2, lors de la présentation de l'antigène par une cellule présentatrice d'antigène, les lymphocytes T deviennent Th2 en sécrétant de l'interleukine (IL)-4, de l'IL-5, de l'IL-6, de l'IL-10 et de l'IL-13. Ce profil Th2 est responsable d'une réponse humorale avec synthèse d'IgE spécifiques par les lymphocytes B sous le contrôle de l'IL-4 et de l'IL-13. L'IL-5 attire et active les polynucléaires éosinophiles. L'IL-6 favorise la synthèse d'immunoglobulines. Il existe également une activation des mastocytes (4).

Figure 1 :



Les allergènes activent les lymphocytes T qui sécrètent différentes interleukines (IL). L'IL-5 et l'éotaxine 3 (dont la production est stimulée par l'IL-13) attirent les polynucléaires éosinophiles. Les IL activent également des protéases comme la calpain-14 qui participe à l'altération de l'intégrité de la barrière épithéliale. Cette altération est favorisée par le reflux gastro-œsophagien (RGO) et la dysbiose œsophagienne qui sont des co-facteurs (avec les allergènes) de survenue de l'œsophagite à éosinophiles. Une activation des mastocytes et une synthèse d'IgE par les lymphocytes B est également observée. Enfin, la calpain-14 et le tumor growth factor (TGF) β participent au remodelage épithélial et au développement de la fibrose.

Dans l'OeE, l'activation des lymphocytes T peut être déclenchée par des allergènes alimentaires. Le blé et les protéines de lait de vache sont les allergènes le plus souvent incriminés. Le reflux gastro-œsophagien (RGO) joue un rôle « facilitateur » dans la survenue de l'OeE en altérant l'intégrité de la barrière épithéliale œsophagienne. Ceci a pour conséquence une augmentation de la perméabilité épithéliale œsophagienne, et donc un passage accru des allergènes au niveau de la muqueuse œsophagienne. La dysbiose œsophagienne pourrait également intervenir dans la genèse de l'OeE puisque des différences de microbiote œsophagien ont été observées chez les sujets atteints d'OeE et chez les sujets contrôles. La naissance par césarienne et la prise d'antibiotiques dans l'enfance ont été évoqués comme facteur de risque de l'OeE renforçant l'hypothèse d'un rôle du microbiote dans la physiopathologie de l'OeE (4).

L'activation de cytokines dans l'OeE entraîne l'activation de protéases comme la calpain-14. Cette dernière joue un rôle dans l'altération de l'intégrité de la barrière épithéliale, ce qui va amplifier l'action des allergènes et des facteurs « environnementaux » (RGO, microbiote). L'éotaxine 3 (dont la production par les cellules épithéliales est stimulée par l'IL-13) et l'IL-5 attirent les polynucléaires éosinophiles sur le site de l'inflammation (4).

L'inflammation est à l'origine de lésions muqueuses œsophagiennes (*cf.* aspects endoscopiques) et de symptômes (dysphagie notamment). En effet, les éosinophiles peuvent sécréter des protéines et des cytokines interférant avec la relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) et avec le péristaltisme œsophagien. La présence d'éosinophiles est majoritairement intra-muqueuse, mais il existe des cas où les polynucléaires éosinophiles sont dans la musculeuse et peuvent alors interagir directement avec les cellules musculaires lisses œsophagiennes (5). Les données actuelles ne permettent pas de déterminer si les symptômes et l'évolution sont différents en cas d'éosinophilie intra-muqueuse ou intra-musculeuse.

Enfin, en plus de l'inflammation à éosinophiles et de l'altération de l'intégrité de la barrière épithéliale, il existe dans l'œsophagite à éosinophiles un remodelage épithélial et une fibrose. Ceci est la conséquence de l'inflammation chronique. La calpain-14 en particulier joue un rôle dans le remodelage épithélial et le TGF-beta a été impliqué dans la survenue de la fibrose. Remodelage épithélial et fibrose peuvent être à l'origine des symptômes en entraînant un défaut de distensibilité de l'œsophage (4).

Œsophagite à éosinophiles, RGO et IPP

Initialement le diagnostic d'OeE nécessitait d'exclure un RGO. En effet, le RGO peut induire une inflammation œsophagienne avec présence de polynucléaires éosinophiles dans la muqueuse œsophagienne au niveau de la zone exposée au RGO c'est-à-dire au niveau du tiers distal de l'œsophage. Cette éosinophilie disparaît lorsque le RGO est traité.

Molina-Infante a été le premier en 2011 à mettre en évidence une éosinophile œsophagienne répondant aux IPP indépendamment de la présence ou non d'un RGO pathologique (6). Ceci suggère un possible rôle anti-inflammatoire propre des IPP, certaines études *in vitro* ayant démontré une diminution de la sécrétion d'éotaxine 3 lors d'un traitement par IPP. Une autre explication de l'effet des IPP est la restauration de l'intégrité de la barrière épithéliale en diminuant l'exposition acide œsophagienne et limitant ainsi les possibilités d'interaction entre les allergènes et la muqueuse œsophagienne. Aujourd'hui il est admis que le RGO est un co-facteur de survenue d'OeE et l'éosinophilie œsophagienne répondant aux IPP est une forme d'OeE. Par conséquent, il n'est plus nécessaire d'éliminer un RGO pathologique pour retenir le diagnostic d'OeE et les IPP sont un traitement de 1re ligne de l'OeE (7).

Œsophagite à éosinophiles et achalasie

Dans l'achalasie, la stase œsophagienne secondaire au défaut d'ouverture de la jonction œso-gastrique peut être la cause d'une éosinophilie œsophagienne. L'achalasie est donc un diagnostic différentiel de l'OeE. L'éosinophilie œsophagienne pourrait aussi jouer un rôle dans la physiopathologie de l'achalasie *via* la sécrétion de substances cytotoxiques (par les polynucléaires éosinophiles et par dégranulation mastocytaire) détruisant les plexus myentériques (la perte

des plexus myentériques est impliquée dans la genèse de l'achalasie) (5). À partir de biopsies du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) effectuées chez des patients traités chirurgicalement pour achalasie et chez des sujets contrôles lors de prélèvements multi-organes, une dégranulation mastocytaire a été observée dans les plexus myentériques du SIO chez les patients avec achalasie mais pas chez les sujets contrôles (8). Ceci suggère un rôle potentiel de la dégranulation mastocytaire, et donc de l'allergie, dans la survenue de l'achalasie.

Diagnostic de l'OeE : quelles sont les explorations nécessaires ?

Le diagnostic d'OeE est suspecté sur la présentation clinique et sera confirmé par la présence d'éosinophiles sur des biopsies œsophagiennes réalisées lors d'une endoscopie œso-gastro-duodénale. Le délai médian entre les premiers symptômes et le diagnostic est de 4 à 6 ans (9,10). Ce délai diagnostique ne semble pas avoir changé depuis la première description de la maladie en 1993, près d'un tiers des patients sont diagnostiqués plus de 10 ans après le premier symptôme. Toutefois une étude récente suggère qu'une meilleure reconnaissance de la maladie et l'inclusion de patients dans des registres puissent réduire le délai diagnostique (11).

Présentation clinique

Plus de 80 % des patients atteints d'OeE ont une dysphagie pour les solides (3). Les symptômes sont souvent intermittents. Des épisodes d'impaction alimentaire sont fréquemment rapportés et les passages aux urgences pour aphagie causée par une impaction alimentaire ne sont pas rares. Ainsi, environ 30 % des patients ont eu au moins un épisode d'impaction alimentaire avant le diagnostic d'OeE (9). Une enquête récente réalisée auprès de 308 endoscopistes en Europe et aux États-Unis révèle une prise en charge hétérogène des impactions alimentaires à l'origine en partie de retard diagnostique de l'OeE (12). Seulement 2/3 des endoscopistes interrogés recommandaient aux patients d'aller aux urgences en cas d'impaction alimentaire (dans les 1 à 2 h suivant l'impaction pour 44 %). De plus, même si les patients vont aux urgences, l'endoscopie n'est pas toujours réalisée car les symptômes cèdent souvent spontanément et les patients ne reviennent pas toujours à distance de l'épisode d'impaction pour l'endoscopie. La perforation œsophagienne peut compliquer l'impaction alimentaire et représenter un mode d'entrée dans la maladie. Elle reste rare (moins de 1 % des cas) même si certains auteurs considèrent que l'OeE est la 1re cause de perforation œsophagienne (2)

Des douleurs thoraciques notamment lors de la prise d'aliments acides ou de vin sont également rapportés dans l'OeE. S'il existe des symptômes évocateurs de RGO, ils ne sont pas isolés et sont accompagnés d'épisodes de dysphagie.

Les symptômes sont souvent anciens et il n'y a généralement pas de perte de poids chez l'adulte. Les patients s'adaptent et la durée des repas est allongée avec une mastication des aliments pendant plusieurs minutes. La prise de boissons pendant le repas est fréquente pour faciliter la progression du bol alimentaire. Les patients évitent certains aliments et/ou certaines situations qui pourraient être à l'origine de la survenue de symptômes. Ces conduites d'évitement sont responsables d'une diminution des interactions sociales et d'une altération de la qualité de vie, et peuvent contribuer au retard diagnostique.

Chez les jeunes enfants, la présentation clinique est différente, avec des vomissements, des symptômes évocateurs de RGO et résistants aux IPP, des douleurs abdominales, un refus de s'alimenter voire un retard de croissance. Chez l'enfant de plus de 10 ans et chez l'adolescent, la présentation clinique est identique à celle de l'adulte.

Aspects endoscopiques

L'endoscopie œso-gastro-duodénale avec biopsies œsophagiennes est l'examen clé pour le diagnostic d'OeE.

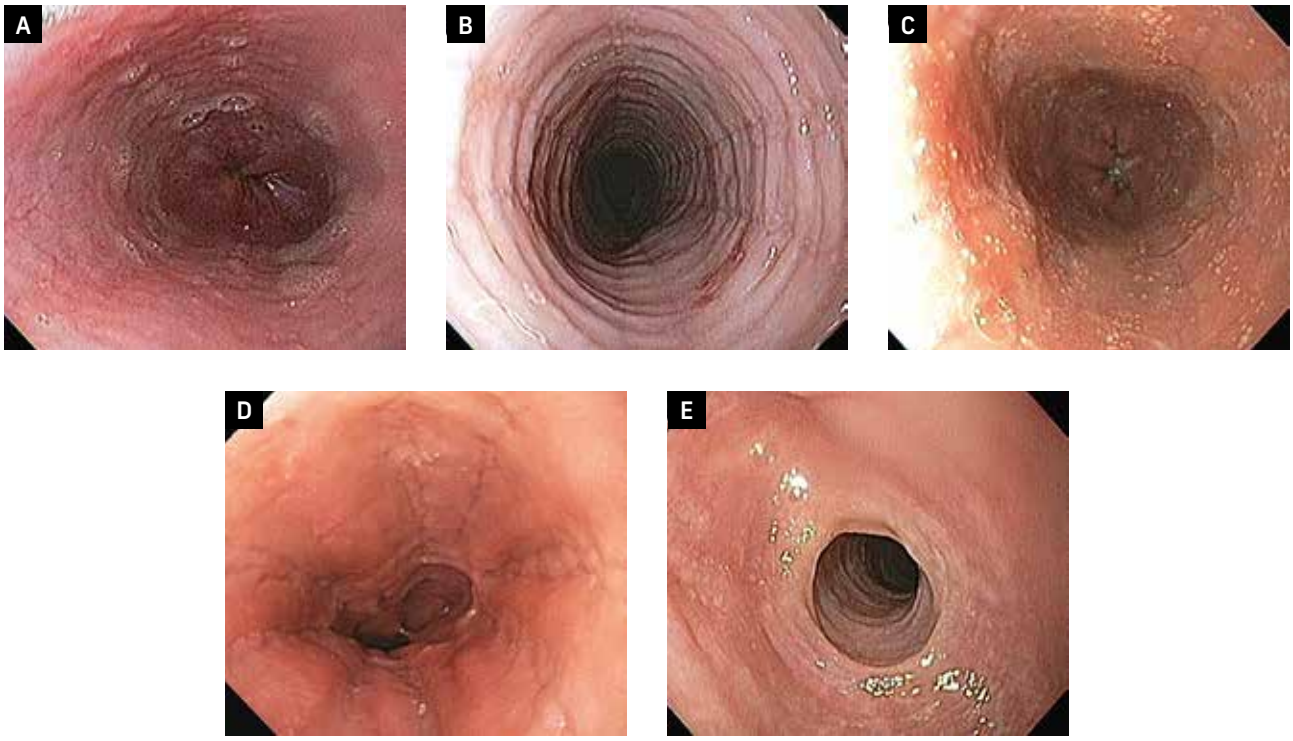
Différents aspects endoscopiques ont été décrit dans l'OeE (**figure 2**). Des anneaux concentriques avec à l'extrême un aspect pseudo trachéal de l'œsophage doivent faire évoquer une OeE. Un anneau de Schatzki et des sténoses isolées ou étagées sont également rencontrés dans l'OeE tout comme les stries longitudinales. Un piqueté blanchâtre ressemblant à une candidose est une présentation classique de l'OeE. Ceci correspond sur le plan histologique à des micro-abcès à éosinophiles. Un œdème muqueux et un érythème font également partie des aspects endoscopiques à rechercher. Tous ces aspects peuvent être présents chez un même patient ou peuvent être isolés. L'analyse du registre européen de patients avec OeE montre qu'environ 25 % des patients ont des sténoses lors du diagnostic (11). Toutefois ce pourcentage tend à diminuer avec la diminution du délai diagnostique. Dans une série publiée en 2008, l'endoscopie initiale était considérée comme normale chez 42 % des patients avec OeE (13). Avec la meilleure connaissance de la pathologie et l'amélioration de la définition des images en endoscopie, le pourcentage d'endoscopies normales a diminué et les recommandations les plus récentes rapportent une endoscopie macroscopiquement normale dans 10 à 30 % des cas (2,14).

La sévérité des lésions endoscopiques peut être évaluée par le score EREFS (**figure 2**) (15). Ce score n'a pas d'intérêt diagnostique. Il est utilisé dans les essais thérapeutiques pour évaluer la réponse endoscopique.

Biopsies œsophagiennes

Le diagnostic d'OeE repose sur la réalisation de biopsies œsophagiennes. Au minimum, 6 biopsies doivent être réalisées, dans différents sites de l'œsophage (par exemple 3 dans l'œsophage proximal et 3 dans l'œsophage distal comme le recommandent les sociétés européennes et américaines d'endoscopie) (2,3,14). Les biopsies sont à réaliser dans les zones avec des lésions endoscopiques et au niveau de la muqueuse œsophagienne normale. Seule la Société Européenne d'Endoscopie recommande de mettre les biopsies dans des flacons séparés (16). Cette préconisation n'est pas notée dans les recommandations les plus récentes (2,14). En effet, depuis qu'il est reconnu que l'absence de RGO n'est pas un critère diagnostique d'OeE et qu'il a bien été démontré que la distribution des éosinophiles dans l'œsophage était hétérogène, la localisation de l'éosinophilie œsophagienne n'a pas d'intérêt pour le diagnostic d'OeE. Il ne semble donc pas nécessaire de mettre les biopsies dans des flacons séparés.

Figure 2 :



Aspects endoscopiques et score EREFS (Edema, Rings, Exsudates, Furrows, Stricture). L'œdème (Edema - A) est caractérisé par une perte de la trame vasculaire. Les anneaux concentriques (Rings - B) donnent un aspect pseudo-trachéal à l'œsophage. Les exsudats (Exsudates - C) se présentent sous la forme d'un piqueté blanchâtre. Les stries longitudinales (Furrows - D) et les sténoses (Stricture - E) sont également des aspects endoscopiques rencontrés dans l'œsophagite à éosinophiles. Ces différents aspects endoscopiques sont cotés en fonction de leur intensité et de leur étendue. L'addition des sous scores pour chaque aspect endoscopique donne le score EREFS.

La réalisation de biopsies œsophagiennes doit être effectuée systématiquement en cas de dysphagie (même si l'endoscopie est normale). Les recommandations les plus récentes insistent sur la réalisation de biopsies œsophagiennes lors de l'endoscopie initiale, même si celle-ci est effectuée pour retirer un corps étranger, afin de réduire le délai diagnostique et la récidive des impactions alimentaires (2,14). Il est également recommandé de réaliser des biopsies gastriques et duodénales lors de l'endoscopie initiale pour éliminer une gastroentérite à éosinophiles si le patient présente des symptômes et/ou un aspect endoscopique compatible avec ce diagnostic (14).

Aspects anatomopathologiques : examen de référence pour le diagnostic

Le diagnostic d'OeE est retenu s'il existe, dans la muqueuse œsophagienne, plus de 15 éosinophiles par champ à fort grossissement (environ 60 éosinophiles par mm^2) sur au moins une biopsie. La distribution des éosinophiles est hétérogène dans la muqueuse œsophagienne. Les éosinophiles peuvent parfois être localisés dans la musculeuse.

D'autres signes histologiques peuvent être notés : des micro-abcès à éosinophiles, une hyperplasie de la zone basale, une dilatation des espaces intercellulaires, une couche en surface d'éosinophiles, et/ ou une fibrose de la lamina propria. La présence de ces signes histologiques peut permettre de retenir le diagnostic si la clinique est évocatrice et que le seuil des 15 éosinophiles par champ à fort grossissement n'est pas atteint.

Les diagnostics différentiels à évoquer en cas d'éosinophilie œsophagienne sont la gastroentérite à éosinophiles, le syndrome hyperéosinophilique (hyperéosinophilie sanguine avec douleur abdominale, diarrhée, et/ou ascite), l'achalasie, la maladie de Crohn, les infections parasitaires, certaines connectivites, une réaction d'hypersensibilité à un médicament (7). Ils ne sont pas à éliminer systématiquement mais à rechercher en cas de signes cliniques évocateurs.

Faut-il réaliser un bilan allergologique systématique ?

La présence d'une atopie est retrouvée chez 40 à 75 % des patients avec OeE (9,11). Toutefois, il n'y a pas de corrélation entre le résultat des tests allergologiques et la réponse au régime d'éviction. Ainsi un régime d'éviction ciblé sur les allergies retrouvées à partir des tests ne fait pas mieux qu'un régime d'éviction empirique (17). La proportion des patients chez qui sont réalisés des tests allergologiques a diminué au fil des années (11). Il n'est pas recommandé d'effectuer des tests systématiques (2,3). Ces tests peuvent toutefois être réalisés s'il existe des signes évocateurs d'allergie alimentaire (œdème, érythème, difficulté respiratoire après prise de certains aliments).

Quelle place pour les autres explorations ?

Le transit œso-gastrique baryté (TOGD) est utile pour apprécier le retentissement des sténoses œsophagiennes et identifier un œsophage de petit calibre. Ceci est particulièrement utile chez les patients gardant une dysphagie sous traitement

malgré une réponse histologique. Une sténose significative et/ou un œsophage de petit calibre peut expliquer la persistance des symptômes et justifier une dilatation endoscopique.

La réalisation d'explorations fonctionnelles œsophagiennes n'a pas d'intérêt pour le diagnostic d'OeE. Il n'y a pas d'aspect manométrique spécifique. La réalisation d'une manométrie œsophagienne n'est proposée que si un patient reste symptomatique sous traitement alors qu'il n'y a plus d'éosinophiles dans l'œsophage afin d'éliminer un trouble moteur (2). L'objectivation d'un RGO en pHmétrie ne modifie pas la prise en charge thérapeutique. Il est désormais admis que les IPP sont un des traitements de première intention de l'OeE et que l'éosinophilie répondant aux IPP rentre dans le spectre de l'OeE.

La mesure de la distensibilité de l'œsophage par planimétrie par impédance (EndoFLIP™) est utilisée comme une mesure indirecte de la fibrose dans de nombreuses études évaluant des nouveaux traitements pour l'OeE. Toutefois en pratique clinique il n'y a pas d'intérêt à réaliser cet examen.

Enfin, la Cytosponge™ a été proposée pour suivre les patients avec OeE et remplacer l'endoscopie (18). Il s'agit d'une petite brosse en forme de gélule qui est avalée par le patient, cette brosse est reliée à un fil qui permet de la retirer de l'œsophage en réalisant un « brossage de l'œsophage ». L'analyse cytologique peut révéler la présence d'éosinophiles. La faisabilité de la technique a été démontrée mais des études sont nécessaires pour démontrer son utilité en pratique clinique.

Modalités thérapeutiques

Les modalités thérapeutiques de l'OeE sont représentées par les 3 D : drogues, diète, dilatation. Les traitements recommandés en première intention sont les IPP et le régime d'éviction. La corticothérapie locale est proposée en 1re intention dans les différentes recommandations européennes et internationales mais n'a l'AMM en France qu'après échec des IPP. La réponse au traitement est évaluée cliniquement et histologiquement. Le traitement endoscopique est proposé en cas de sténose œsophagienne significative ou d'œsophage de petit calibre. Si aucun des 3 traitements (IPP, corticothérapie locale, régime d'éviction) n'a permis d'obtenir de réponse clinique et histologique, il est conseillé d'adresser le patient à un centre expert pour discuter la prescription d'une diète élémentaire ou l'inclusion dans un essai thérapeutique. Les résultats prometteurs de certaines biothérapies pourraient modifier la prise en charge des OeE ne répondant pas aux traitements de première intention.

Les inhibiteurs de la pompe à protons

Le mode d'action des IPP dans l'OeE est probablement multifactoriel : ils réduisent un facteur favorisant, le RGO, ils diminuent la perméabilité épithéliale (donc rendent la muqueuse œsophagienne moins sensible aux facteurs environnementaux) et ils ont un effet anti-inflammatoire (*via* un effet anti-éotaxine 3).

Les IPP permettent d'obtenir une rémission histologique (moins de 15 éosinophiles par champ à fort grossissement) chez environ 50 % des patients et une rémission clinique dans 60 % des cas (19). Les études sont toutefois hétérogènes et il n'y a pas d'étude contre placebo. D'après le consensus européen de 2017, un traitement par oméprazole 20 à 40 mg 2 fois par jour ou équivalent est recommandé (3). La durée du traitement d'attaque est de 8 à 12 semaines. À l'arrêt des IPP les symptômes récidivent généralement en 3 à 6 mois. Un traitement d'entretien à la dose minimale permettant la rémission est donc conseillé (2,3). Sous IPP, la rémission est maintenue à long terme chez 70 à 80 % des patients (20).

Il faut noter que les IPP n'ont pas l'AMM en France pour le traitement de l'OeE. Toutefois l'AMM obtenue récemment par le budésonide oro-dispersible mentionne clairement que ce traitement doit être utilisé dans l'OeE après échec des IPP !

La corticothérapie locale

La corticothérapie locale est efficace pour induire une rémission clinique et histologique. La corticothérapie systémique n'est pas recommandée en cas d'OeE car il n'y a pas de gain d'efficacité par rapport à la corticothérapie locale mais plus d'effets secondaires significatifs.

Le fluticasone et le budésonide sont les corticostéroïdes les plus fréquemment utilisés dans l'OeE, sous forme de spray dégluti, de solution visqueuse ou de tablettes effervescentes. Les posologies proposées dans les différentes études sont variables ainsi que la durée du traitement d'induction (21). Une méta-analyse a mis en évidence la supériorité des formes visqueuses ou effervescentes par rapport au spray dégluti pour le traitement d'induction (22).

Une forme orodispersible de budésonide a été récemment développée et a obtenu l'AMM en France en 2022 pour le traitement d'induction et d'entretien de l'OeE après échec des IPP (le budéosonide orodispersible est la seule molécule à avoir l'AMM pour le traitement de l'OeE en France). Les études ont montré que le budésonide orodispersible à la dose de 1 mg matin et soir permettait une rémission clinico-histologique (score symptomatique ≤ 2 et nombre d'éosinophiles < 16 éosinophiles/mm^2 soit < 5 par champ à fort grossissement) chez 58 % des patients non répondeurs aux IPP après 6 semaines de traitement et chez 85 % après 12 semaines (23). Le traitement d'induction recommandé est donc le budésonide orodispersible 1 mg matin et soir pendant 6 à 12 semaines. Un traitement d'entretien par budésonide orodispersible 0,5 mg 2 fois par jour ou 1 mg 2 fois par jour permet le maintien de la rémission dans respectivement 73,5 % et 75 % des patients répondeurs au budésonide (24). La posologie préconisée pour le traitement d'entretien est de 0,5 à 1 mg 2 fois par jour, la durée du traitement d'entretien n'est pas codifiée. Le budésonide oro-dispersible est bien toléré : l'effet secondaire le plus fréquemment rapporté est une candidose buccale (16 % des patients dans l'essai sur le traitement d'entretien), cette dernière répond bien au traitement antifongique et n'impose pas l'arrêt du budésonide. Il n'a pas été observé d'insuffisance surrénale mais une diminution du cortisol sanguin était notée chez 2 % des patients traités. Il n'y a pas à ce jour d'indication à rechercher systématiquement une insuffisance surrénale chez les patients sous budésonide orodispersible au long cours.

Une forme orale de fluticasone est également en cours de développement et donne des réponses similaires à celles observées avec le budésonide oro-dispersible (25).

Les régimes d'éviction

Les régimes d'éviction ont montré leur efficacité dans la prise en charge de l'OeE et sont un traitement de première ligne. Initialement il a été proposé d'éliminer 6 groupes d'aliments (lait, soja, œuf, blé, fruits à coque et poissons et fruits de mer) pendant 6 semaines (26). Les taux de réponse symptomatique et histologique sont de l'ordre de 80 %. Une réintroduction des groupes d'aliments 2 par 2 avec endoscopie de contrôle et biopsies œsophagiennes à chaque étape de réintroduction est nécessaire afin d'identifier le ou les groupes d'aliments à cause. Dans l'étude de Gonsalves *et al*, un seul groupe d'aliments était en cause chez 1/3 de patients, 2 groupes chez 1/3 et 3 groupes ou plus chez 1/3 (26). Les groupes d'aliments les plus souvent incriminés étaient le lait de vache, le blé, et les œufs. Les tests allergiques ne permettaient de prédire la réponse au régime que chez 13 % des patients. Afin de rendre le régime plus acceptable et de réduire le nombre d'endoscopies, il a été proposé de limiter le régime à 4 groupes d'aliments (lait, blé, œuf, légumineuses) avec des taux de réponse de l'ordre de 50 à 60 % (27). Finalement une stratégie d'escalade a été étudiée avec en première intention une éviction du gluten et du lait qui permettait une rémission chez 43 % des patients. En cas d'échec, une escalade avec éviction de 4 puis 6 groupes d'aliments était proposée. Le taux de réponse cumulée était de 68 % (28). Une méta-analyse a montré que le régime guidé par les tests allergiques était associé à un moins bon taux de réponse que les régimes empiriques (29). Il n'est donc pas conseillé de proposer systématiquement des tests allergiques pour guider une prise en charge diététique, sauf en cas de manifestations d'hypersensibilité immédiate.

Bien qu'efficace, le régime d'éviction empirique est souvent réservé à des patients motivés. Il est nécessaire de répéter les endoscopies et les biopsies œsophagiennes pour identifier le ou les groupes d'aliments en cause. L'encadrement par une diététicienne est souhaitable.

Le traitement endoscopique

La dilatation endoscopique est indiquée en cas de sténose œsophagienne ou d'œsophage de petit calibre. Elle peut être réalisée au ballonnet ou à la bougie. Une méta-analyse a montré que le risque de perforation était faible (9 cas pour 2 034 dilatations réalisées chez 977 patients) (30). Initialement les dilatations étaient recommandées chez les patients avec sténose ou œsophage de petit calibre restant symptomatiques malgré une rémission histologique. Deux études rétrospectives, une chez l'adulte et l'autre chez l'enfant, ont montré que le traitement endoscopique pouvait être combiné au traitement médical (corticoïdes locaux ou régime d'éviction) en cas de sténose œsophagienne sévère (ne laissant pas passer un endoscope de 9 mm) (31,32).

Les traitements à proposer en cas d'échec

En cas d'échec clinique et histologique des IPP, de la corticothérapie locale, des régimes d'éviction et en l'absence de sténose significative pouvant justifier une dilatation, il est conseillé d'adresser les patients à un centre expert. La diète élémentaire et les biothérapies sont des options thérapeutiques qui peuvent être envisagées. Leur prescription nécessite de bien confirmer que le patient est toujours symptomatique et qu'il existe toujours une élévation du nombre d'éosinophiles (> 15 par champ à fort grossissement) dans la muqueuse œsophagienne. Si le patient reste symptomatique alors qu'il n'y a plus d'éosinophilie œsophagienne significative, il faut s'assurer de l'absence de sténose œsophagienne et rechercher une autre cause aux symptômes (troubles moteurs œsophagiens par exemple).

La diète élémentaire consiste à utiliser des formules à base d'acides aminés (type Néocate®, Modulen®...). Ce traitement hors AMM est non remboursé et coûteux. Il est prescrit pour 6 semaines et permet une rémission dans 70 % des cas(33). Une fois la rémission obtenue un traitement d'entretien doit être associé à la réintroduction alimentaire pour éviter la récidive. Si la diète élémentaire est un traitement efficace, elle est mal acceptée par les patients du fait de son mauvais goût et des modifications majeures de la vie quotidienne qu'elle impose. Elle est très peu utilisée en pratique et ne peut être envisagée qu'à court terme pour induire une rémission.

Différentes biothérapies ont montré un intérêt dans le traitement de l'OeE. Toutefois aucune n'a encore d'AMM en France et il est conseillé de privilégier l'inclusion dans des essais thérapeutiques si un traitement de ce type est envisagé. Le dupilumab (qui bloque le récepteur commun de l'IL4 et de l'IL13) est plus efficace que le placebo pour réduire les symptômes et l'éosinophilie œsophagienne. Dans un essai de phase 2 le taux de réponse symptomatique à 10 semaines était de 39 % pour les patients sous dupilumab (une injection sous cutanée hebdomadaire de 300 mg) contre 13 % pour ceux sous placebo et le taux de réponse histologique (< 15 éosinophiles par champ à fort grossissement) était respectivement de 83 % et 0 % (34). Le dupilumab a l'AMM en France dans l'asthme, la dermatite atopique et la polypose naso-sinusienne mais pas encore dans l'OeE. Le benralizumab (anti-IL5) qui a également l'AMM pour le traitement de fond de l'asthme est efficace pour réduire le taux d'éosinophiles dans la gastro-entérite à éosinophiles mais l'effet clinique est hétérogène (35). Un essai récent dans l'OeE a été arrêté prématurément faute d'amélioration suffisante de la dysphagie. Un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL13 (RPC4046 – une injection sous cutanée hebdomadaire) a montré, dans un essai de phase 2, une diminution significative du nombre d'éosinophiles dans l'œsophage avec une réponse histologique (< 15 éosinophiles par champ à fort grossissement) chez 50 % des patients (pour les 2 dosages testés, 180 et 360 mg hebdomadaire) après 16 semaines de traitement (36). Cet essai a également mis en évidence une amélioration symptomatique significative par rapport au placebo pour les patients recevant la dose de 360 mg hebdomadaire mais pas chez ceux recevant la dose de 180 mg.

Le montelukast, le cromoglycate de sodium, l'omalizumab (anti IgE) et les anti-TNF (infliximab) n'ont pas montré d'effet significatif et ne sont pas recommandés (37).

Évolution et suivi

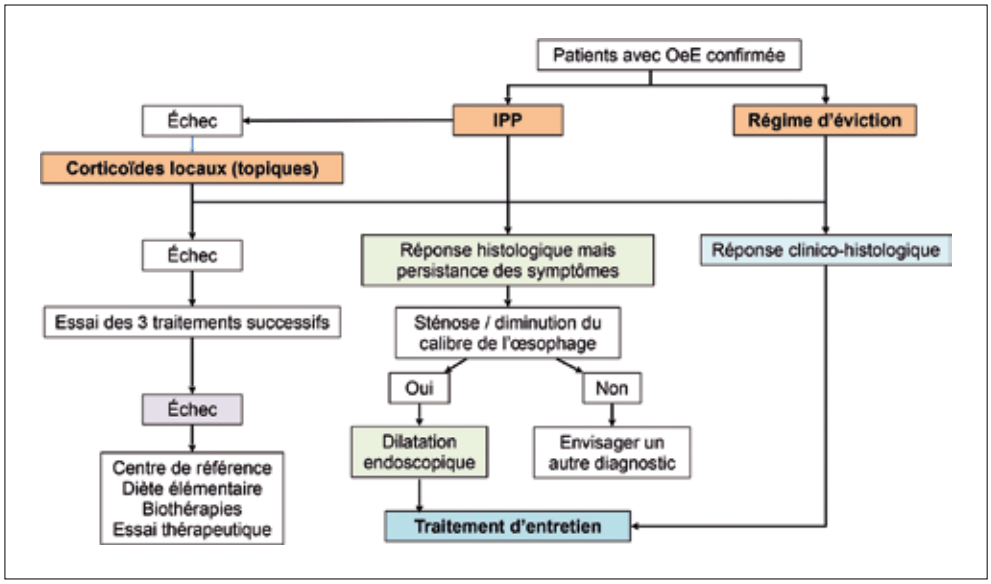
Si les traitements de première ligne (IPP, corticothérapie locale et régime d'éviction) sont efficaces pour induire la rémission clinique et histologique dans l'OeE, les symptômes récidivent fréquemment à l'arrêt du traitement. Par ailleurs, plus le diagnostic d'OeE est tardif, plus il existe de formes fibrosantes (38). Ainsi il a été suggéré qu'un traitement d'entretien au long cours pourrait être bénéfique pour maintenir

la réponse histologique et clinique et prévenir la survenue de la fibrose. Ceci a été fait par analogie aux maladies inflammatoires intestinales même si aujourd'hui il n'y a pas de preuve de l'efficacité d'un traitement d'entretien dans l'OeE pour prévenir la survenue de la fibrose (39).

L'observance thérapeutique est un sujet important chez les patients avec OeE. En effet, l'observance du traitement médical ou diététique était mauvaise chez 42 % des patients suivis dans un centre de référence au Pays Bas (40). Le jeune âge des patients, la longue durée d'évolution des symptômes, leur sévérité (symptômes souvent intermittents), et la croyance que le traitement était peu utile, étaient des facteurs de mauvaise observance. Une étude suisse récente met en évidence qu'un suivi clinique régulier, tous les 12 à 18 mois, pourrait permettre de réduire la survenue de sténoses grâce à une prise en charge plus précoce de ces dernières (41).

Enfin, il n'y a à ce jour pas d'argument pour considérer l'OeE comme un facteur de risque de carcinome épidermoïde œsophagien.

Figure 3 :



Algorithme de prise en charge thérapeutique d'un patient avec œsophagite à éosinophiles (OeE) confirmée sur les biopsies œsophagiennes et symptômes œsophagiens. Les traitements de 1re intention [Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), corticoïdes locaux et régime d'éviction] sont essayés successivement en cas d'échec

Conclusions

L'OeE est la première cause de dysphagie du sujet jeune. Elle est caractérisée par une infiltration par des éosinophiles de la muqueuse œsophagienne. Même si l'exposition à des allergènes alimentaires est vraisemblablement à l'origine de la maladie, la réalisation de tests allergiques n'a pas d'intérêt dans le diagnostic de l'OeE. Le diagnostic nécessite la réalisation d'une endoscopie œso-gastro-duodénale avec biopsies œsophagiennes même en l'absence de lésion macroscopique. L'impaction alimentaire est un mode classique de découverte de la maladie et la réalisation des biopsies œsophagiennes doit être préconisée lors de l'endoscopie d'urgence pour retrait de corps étranger impacté dans l'œsophage chez un patient non connu pour avoir une OeE. L'infiltration de la muqueuse œsophagienne par des éosinophiles étant hétérogène au minimum de 6 biopsies réparties dans différents sites de l'œsophage. Le diagnostic d'OeE est retenu s'il y plus de 15 éosinophiles par champ à fort grossissement (environ 60/mm^2) dans la muqueuse œsophagienne.

Le traitement de 1re intention est selon les recommandations internationales, les IPP, la corticothérapie locale ou le régime d'éviction. Le choix se fait en fonction des préférences du patient. Toutefois, l'AMM du budésonide orodispersible en France concerne les patients en échec des IPP. Donc il semble raisonnable de proposer d'abord des IPP pour une durée de 8 à 12 semaines puis, en cas d'échec des IPP, du budésonide orodispersible pour 12 semaines (**figure 3**). En théorie, la réponse histologique doit être documentée par des biopsies œsophagiennes. Un traitement d'entretien est nécessaire pour maintenir la réponse mais la durée de ce traitement n'est pas codifiée. En cas de sténose ou d'œsophage de petit calibre, des dilatations endoscopiques peuvent être proposées. En cas d'échec de traitement, on essaie alternativement les 3 traitements de 1re intention. S'il n'y a pas de réponse, une diète élémentaire ou une biothérapie, de préférence dans un essai thérapeutique, sont à discuter. Enfin, le suivi régulier des patients semble un facteur important pour l'observance thérapeutique et limiter la survenue des sténoses œsophagiennes.

Références

1. Aceves SS. Food allergy testing in eosinophilic esophagitis: what the gastroenterologist needs to know. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:1216-23.
2. Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, *et al.* British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. Gut 2022;71:1459-1487.
3. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, *et al.* Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J 2017;5:335-358.
4. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, *et al.* Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology 2018;15:333-45.
5. Spechler SJ, Konda V, Souza R. Can Eosinophilic Esophagitis Cause Achalasia and Other Esophageal Motility Disorders? Am J Gastroenterol 2018;113:1594-1599.

6. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, *et al.* Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:110-7.

7. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, *et al*. Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: Proceedings of the AGREE conference. Gastroenterology 2018.

8. Nelson M, Zhang X, Genta RM, *et al*. Lower esophageal sphincter muscle of patients with achalasia exhibits profound mast cell degranulation. Neurogastroenterol Motil 2021;33:e14055.

9. Murray FR, Kreienbuehl AS, Greuter T, *et al*. DIAGNOSTIC DELAY IN PATIENTS WITH EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS HAS NOT CHANGED SINCE FIRST DESCRIPTION 30 YEARS AGO. Am J Gastroenterol 2022.

10. Reed CC, Koutlas NT, Robey BS, *et al*. Prolonged Time to Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis Despite Increasing Knowledge of the Disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:1667-1669.

11. Navarro P, Laserna-Mendieta EJ, Casabona S, *et al.* Accurate and timely diagnosis of Eosinophilic Esophagitis improves over time in Europe. An analysis of the EoE CONNECT Registry. United European Gastroenterol J 2022;10:507-517.

12. Schreiner P, Safroneeva E, Schoepfer A, *et al.* Management of eosinophilic esophagitis associated food impaction in Europe and the United States. Dis Esophagus 2022;35.

13. Mackenzie SH, Go M, Chadwick B, *et al*. Eosinophilic oesophagitis in patients presenting with dysphagia--a prospective analysis. Aliment Pharmacol Ther 2008;28:1140-6.

14. Aceves SS, Alexander JA, Baron TH, *et al.* Endoscopic approach to eosinophilic esophagitis: American Society for Gastrointestinal Endoscopy Consensus Conference. Gastrointest Endosc 2022;96:576-592.e1.

15. Hirano I, Moy N, Heckman MG, *et al.* Endoscopic assessment of the esophageal features of eosinophilic esophagitis: validation of a novel classification and grading system. Gut 2013;62:489-95.

16. Pouw RE, Barret M, Biermann K, *et al.* Endoscopic tissue sampling - Part 1: Upper gastrointestinal and hepatopancreatobiliary tracts. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy 2021;53:1174-1188.

17. Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, *et al.* Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2014;146:1639-48.

18. Katzka DA, Smyrk TC, Alexander JA, *et al.* Accuracy and Safety of the Cytosponge for Assessing Histologic Activity in Eosinophilic Esophagitis: A Two-Center Study. Am J Gastroenterol 2017;112:1538-1544.

19. Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:13-22 e1.

20. Gomez-Torrijos E, Garcia-Rodriguez R, Castro-Jimenez A, *et al.* The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:534-40.

21. Ma C, van Rhijn BD, Jairath V, *et al.* Heterogeneity in Clinical, Endoscopic, and Histologic Outcome Measures and Placebo Response Rates in Clinical Trials of Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:1714-1729.e3.

22. Chuang MY, Chinnaratha MA, Hancock DG, *et al*. Topical Steroid Therapy for the Treatment of Eosinophilic Esophagitis (EoE): A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Transl Gastroenterol 2015;6:e82.

23. Lucendo AJ, Miehlke S, Schlag C, *et al.* Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. Gastroenterology 2019;157:74-86.e15.

24. Straumann A, Lucendo AJ, Miehlke S, *et al.* Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology 2020;159:1672-1685.e5.

25. Dellon ES, Lucendo AJ, Schlag C, *et al.* Fluticasone Propionate Orally Disintegrating Tablet (APT-1011) for Eosinophilic Esophagitis: Randomized Controlled Trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2022.

26. Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, *et al*. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. Gastroenterology 2012;142:1451-9 e1; quiz e14-5.

27. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, *et al.* Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. J Allergy Clin Immunol 2014;134:1093-9 e1.

28. Molina-Infante J, Modolel I, Alcedo J, *et al*. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: the 2-4-6 study. United European Gastroenterol J 2016:A126.

29. Arias A, Gonzalez-Cervera J, Tenias JM, *et al.* Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2014;146:1639-48.

30. Dougherty M, Runge TM, Eluri S, *et al.* Esophageal dilation with either bougie or balloon technique as a treatment for eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc 2017;86:581-591 e3.

31. Al-Hussaini A. Savary Dilation Is Safe and Effective Treatment for Esophageal Narrowing Related to Pediatric Eosinophilic Esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016;63:474-480.

32. Kim JP, Weingart G, Hiramoto B, *et al*. Clinical outcomes of adults with eosinophilic esophagitis with severe stricture. Gastrointest Endosc 2020;92:44-53.

33. Warners MJ, Vlieg-Boerstra BJ, Verheij J, *et al.* Elemental diet decreases inflammation and improves symptoms in adult eosinophilic oesophagitis patients. Aliment Pharmacol Ther 2017;45:777-787.

34. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, *et al.* Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology 2020;158:111-122.e10.

35. Kuang FL, De Melo MS, Makiya M, *et al*. Benralizumab Completely Depletes Gastrointestinal Tissue Eosinophils and Improves Symptoms in Eosinophilic Gastrointestinal Disease. J Allergy Clin Immunol Pract 2022;10:1598-1605.e2.

36. Hirano I, Collins MH, Assouline-Dayan Y, *et al*. RPC4046, a Monoclonal Antibody Against IL13, Reduces Histologic and Endoscopic Activity in Patients With Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology 2019;156:592-603.e10.

37. Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT, *et al.* Technical Review on the Management of Eosinophilic Esophagitis: A Report From the AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. Gastroenterology 2020;158:1789-1810.e15.

38. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, *et al.* Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. Gastroenterology 2013;145:1230-6 e1-2.

39. Greuter T, Godat A, Ringel A, *et al.* Effectiveness and Safety of High- vs Low-Dose Swallowed Topical Steroids for Maintenance Treatment of Eosinophilic Esophagitis: A Multicenter Observational Study. Clin Gastroenterol Hepatol 2021;19:2514-2523.e2.

40. Haasnoot ML, Safi S, Bredenoord AJ. Poor Adherence to Medical and Dietary Treatments in Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. Am J Gastroenterol 2022;117:1412-1418.

41. Bon L, Safroneeva E, Bussmann C, *et al.* Close follow-up is associated with fewer stricture formation and results in earlier detection of histological relapse in the long-term management of eosinophilic esophagitis. United European Gastroenterol J 2022;10:308-318.

ABRÉVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

EREFS : Endoscopic REFerence Score ou Edema Rings Exsudates Furrows Stricture (NB il y a bien 2 explications possibles pour EREFS)

IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons
IL : InterLeukine
OeE : Oesophagite à Eosinophiles
RGO : Reflux Gastro-Œsophagien
Th2 : Thelper 2
TGF : Tumor Growth Factor

5

Les cinq points forts

- L'œsophagite à éosinophiles est caractérisée par une inflammation avec polynucléaires éosinophiles dans la muqueuse œsophagienne (> à 15 éosinophiles par champ à fort grossissement) et une fibrose.
- L'œsophagite à éosinophiles représente la première cause de dysphagie chez le sujet jeune.
- Son diagnostic nécessite la réalisation d'au moins 6 biopsies œsophagiennes étagées.
- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont prescrits en première intention et la corticothérapie locale est indiquée après échec des IPP.
- Un traitement d'entretien est souvent nécessaire pour éviter la récidive et/ ou l'aggravation de la fibrose.

NOTES

RGO : les alternatives chirurgicales ou endoscopiques aux traitements médicamenteux

Maximilien BARRET

Service de gastro-entérologie et oncologie digestive, Hôpital Cochin - 27 rue du Faubourg St Jacques 75014 Paris (France)
maximilien.barret@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les indications de la chirurgie anti-reflux
- Connaître le bilan à réaliser avant la chirurgie
- Connaître les résultats et les complications de la chirurgie anti-reflux
- Connaître les techniques endoscopiques en développement

LIENS D'INTÉRÊT

Ambu ; Norgine : participation à des Boards ; Pentax : fonds de recherche, consulting ; Medtronic : consulting ; Dr Falk Pharma : intervention rémunérée. Olympus : organisation de formations

MOTS-CLÉS

Reflux gastro-œsophagien ; Hernie hiatale ; pH-métrie ; Fundoplicature.

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

Le reflux gastro-œsophagien est un phénomène physiologique au cours duquel le contenu de l'estomac remonte dans l'œsophage. Ce phénomène peut, par sa fréquence ou son intensité, entrainer des symptômes gênants et des complications. Le RGO pathologique résulte de quatre principaux mécanismes (1) :

1. Une déficience de la barrière antireflux au niveau de la jonction œsogastrique, en rapport avec une hernie hiatale et/ ou avec une hypotonie ou encore des relaxations prolongées du tonus du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO).
2. Une hypo motricité du corps de l'œsophage (péristaltisme absent ou motricité œsophagienne inefficace), entraînant un défaut de clairance œsophagienne au décours d'un épisode de reflux.
3. Un retard à la vidange gastrique.
4. Une hyperpression abdominale, par exemple secondaire à l'obésité, la grossesse, des efforts de toux ou de poussée chroniques.

Si les symptômes de pyrosis et de régurgitations sont considérés comme typiques, une large gamme de manifestations a été attribuée au RGO, de la toux chronique à la fibrose pulmonaire idiopathique, en passant par la laryngite postérieure et les érosions dentaires.

La prévalence du RGO est évaluée à 13 % dans la population mondiale, à 15 % en Amérique du Nord (2). Dans une étude récente nationale conduite aux États-Unis, 31 % des répondants rapportaient des symptômes de RGO la semaine précédente (3). Les facteurs de risque de RGO incluent un âge de 50 ans ou plus, le sexe féminin, l'intoxication tabagique, la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'obésité, (IMC > 30 Kg/m^2), un faible niveau socio-économique.

Si les explorations fonctionnelles œsophagiennes permettent d'établir ou d'infirmer le diagnostic de RGO, le caractère invasif et contraignant de la pH-métrie/pH-impédancemétrie des 24 heures, ainsi que l'accessibilité du test rendent son utilisation chez tous les patients symptomatiques irréaliste. Cependant, la spécificité des symptômes typiques de RGO n'est que de 70 %, celle d'un test thérapeutique aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) de 44 %, et l'endoscopie œso-gastro-duodénale (EOGD) est normale chez 60 à 70 % des patients (4). Il faut donc insister sur la faible

FMC HGE : Organisme certifié Qualiopi pour la catégorie "actions de formation"

valeur diagnostique d'une endoscopie normale, et rappeler qu'une œsophagite peptique de grade A est observée chez 5 à 7 % des sujets asymptomatiques pour le RGO (4). 30 % des patients avec un RGO acide pathologique auront donc une œsophagite peptique, et 5 à 12 % un œsophage de Barrett.

Si les premières étapes de la prise en charge thérapeutique impliquent l'application de règles hygiéno-diététiques, parmi lesquelles la perte de poids, la surélévation de la tête du lit, le coucher en décubitus latéral gauche (5), ou encore le respect d'un intervalle de 3 heures entre la fin du repas et le coucher, les traitements pharmacologiques, antiacides (sels d'aluminium), à base d'alginates, antihistaminiques de type H2 (famotidine), et bien sûr inhibiteurs de la pompe à protons sont fréquemment requis. Si la posologie recommandée d'IPP dans le RGO non compliqué est la demi-dose pendant 4 semaines, la question d'un traitement chirurgical du RGO ne peut se poser que chez un patient ayant déjà suivi un traitement par IPP à double dose pendant au moins 8 semaines, sans amélioration significative. En effet, le traitement chirurgical n'est ni efficace à 100 %, ni définitif, ni dépourvu de complications, et les résultats du grand essai multicentrique randomisé LOTUS font état d'un taux de contrôle symptomatique similaire pour les IPP ou la chirurgie antireflux à 3 ans (93 % *vs*. 90 %, respectivement, p = 0,25) et à 5 ans (92 % *vs*. 85 %, respectivement, p = 0,048) (6).

Quels patients faut-il adresser au chirurgien ?

La question de la chirurgie antireflux se pose chez les patients présentant un RGO réfractaire. Qu'est-ce qu'un RGO réfractaire ? Un RGO établi, par une pH-métrie sans traitement préalable, la présence d'une œsophagite peptique de grade C ou D, ou un œsophage de Barrett de plus de 1 cm en endoscopie, confirmé histologiquement, et dont certaines manifestations objectives persistent sous traitement médicamenteux. On parle donc bien de patients ayant une œsophagite peptique persistante sous traitement, ou une pH-impédancemétrie sous traitement pathologique par le taux d'exposition acide ou la présence de reflux non ou faiblement acides, et non pas uniquement de symptômes de RGO réfractaires (7,8). Nombre des patients qui se présentent ainsi n'ont en effet pas de RGO réfractaire, mais :

- un pyrosis fonctionnel, avec des symptômes de RGO réfractaires aux IPP, mais pas de RGO objectivé en endoscopie ou en pH/pH-impédancemétrie. Il faut souligner ici la fréquence des symptômes ORL, notamment de douleur ou de gêne pharyngée, souvent attribués au décours d'un examen ORL au reflux gastro-œsophagien, qui sont exceptionnellement au premier plan dans le RGO réfractaire, et ne constituent bien sûr pas en eux-mêmes une indication de chirurgie antireflux.

- un RGO authentique, mais un défaut d'observance aux IPP, ou bien du fait d'oublis de prises ou de prises per/post prandiales, ou bien du fait d'une peur des effets secondaires.

À cet égard, il convient de rappeler l'excellent profil de tolérance des IPP au long cours, l'abondante littérature sur le sujet ayant suggéré que des associations pathologiques avec des infections à C. difficile, des gastroentérites bactériennes, une pullulation microbienne du grêle, des pneumopathies infectieuses, des insuffisances rénales chroniques, des fractures osseuses, des démences, et des infarctus du myocarde, mais sans jamais établir de rapport de causalité (9,10). Dans un essai randomisé contrôlé incluant plus de 17 000 participants, l'administration de pantoprazole à 40 mg par jour pendant 3 ans était associée à une augmentation statistiquement significative des infections intestinales passant de 1 % à 1,4 % dans le groupe sous IPP, sans qu'aucun autre effet secondaire soit enregistré (11).

Ainsi, non seulement la prise d'IPP, lorsqu'elle est indiquée et efficace, doit être encouragée, mais le choix d'une option chirurgicale par peur de la prise prolongée des IPP paraît une option déraisonnable.

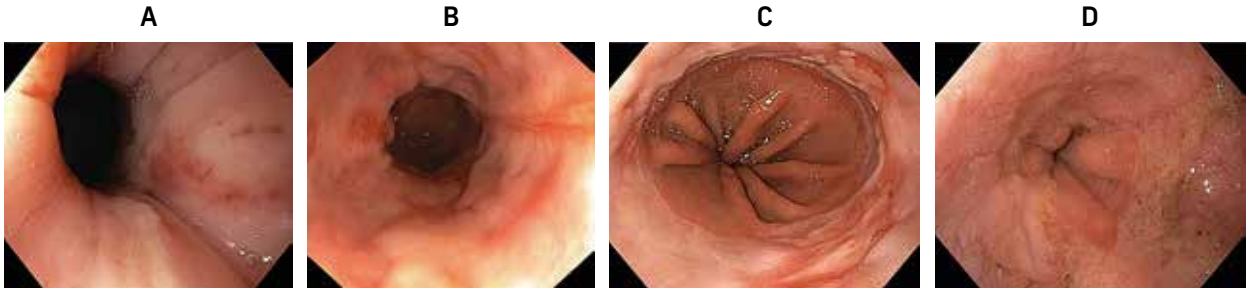
En premier lieu, ces patients se verront proposer, après une réévaluation diagnostique, une adaptation thérapeutique, reposant sur l'ajout d'alginates ou d'antiacides en cas de symptômes d'intervalle, d'antihistaminiques de type anti-H2 (12) en cas de symptômes nocturnes, de baclofene (13) en cas de régurgitations et d'éructations prédominantes, ou encore de prokinétiques (14) en cas de symptômes gastroparétiques associés. Il est à noter que ces deux dernières options sont difficilement applicables en pratique quotidienne, compte tenu d'abord du nombre de prises médicamenteuses, des durées de traitement à envisager, et enfin des effets secondaires, en notamment neurologiques, du baclofène.

Le patient ayant un RGO réfractaire documenté, en particulier si les symptômes réfractaires incluent des régurgitations, peut donc être adressé au chirurgien pour discuter d'une chirurgie antireflux. Bien que l'utilisation de questionnaires de qualité de vie ou de symptômes détaillés du RGO ne soit pas répandue dans la pratique quotidienne, la question d'une chirurgie potentiellement morbide ne peut se poser que chez un patient dont la qualité de vie est significativement altérée au quotidien par ses symptômes de RGO. Le patient doit être informé des symptômes susceptibles d'être améliorés par un traitement chirurgical du reflux : les régurgitations, possiblement la toux ou d'éventuelles manifestations respiratoires, plus rarement les phénomènes douloureux. En effet, il est fort probable qu'un pyrosis non amélioré par les IPP soit d'origine fonctionnelle, et ne soit donc pas plus amélioré par la cure chirurgicale du RGO. Il en est de même pour les symptômes de douleur ou de gêne pharyngée. Enfin, l'âge moyen d'inclusion des patients dans les études chirurgicales du RGO est de 50 ans, et l'inclusion de patients de plus de 70 ans est exceptionnelle. Il n'est donc pas usuel, même devant un RGO réfractaire documenté, de proposer un traitement chirurgical du RGO après 70 ans.

Quel bilan avant une chirurgie du reflux gastro-œsophagien ?

Poser cette question revient à poser la question de la définition du reflux gastro-œsophagien pathologique. La conférence de consensus de Lyon de 2018 rappelle les critères diagnostiques du RGO, et notamment les critères diagnostiques majeurs suffisant à établir le RGO que sont une œsophagite peptique de grade (B), C ou D en endoscopie (**figure 1**), une sténose peptique, un œsophage de Barrett long, ou encore un temps d'exposition acide supérieur à 6 % du temps d'enregistrement sur la pH-métrie des 24 heures (4). Ces critères sont rappelés dans le **tableau 1**.

Figure 1 : Classification endoscopique de Los Angeles des œsophagites peptiques (27)



A : Grade A : une ou plusieurs pertes de substance <5 mm
B : Grade B : une ou plusieurs pertes de substance >5 mm limitées à la crête des plis muqueux, sans extension entre eux
C : Grade C : présence d'au moins une perte de substance s'étendant entre 2 plis mais non circonférentielle (<75 % circonférence)
D : Grade D : perte de substance circonférentielle

Tableau 1 : Les critères diagnostiques du RGO, d'après (4,29)

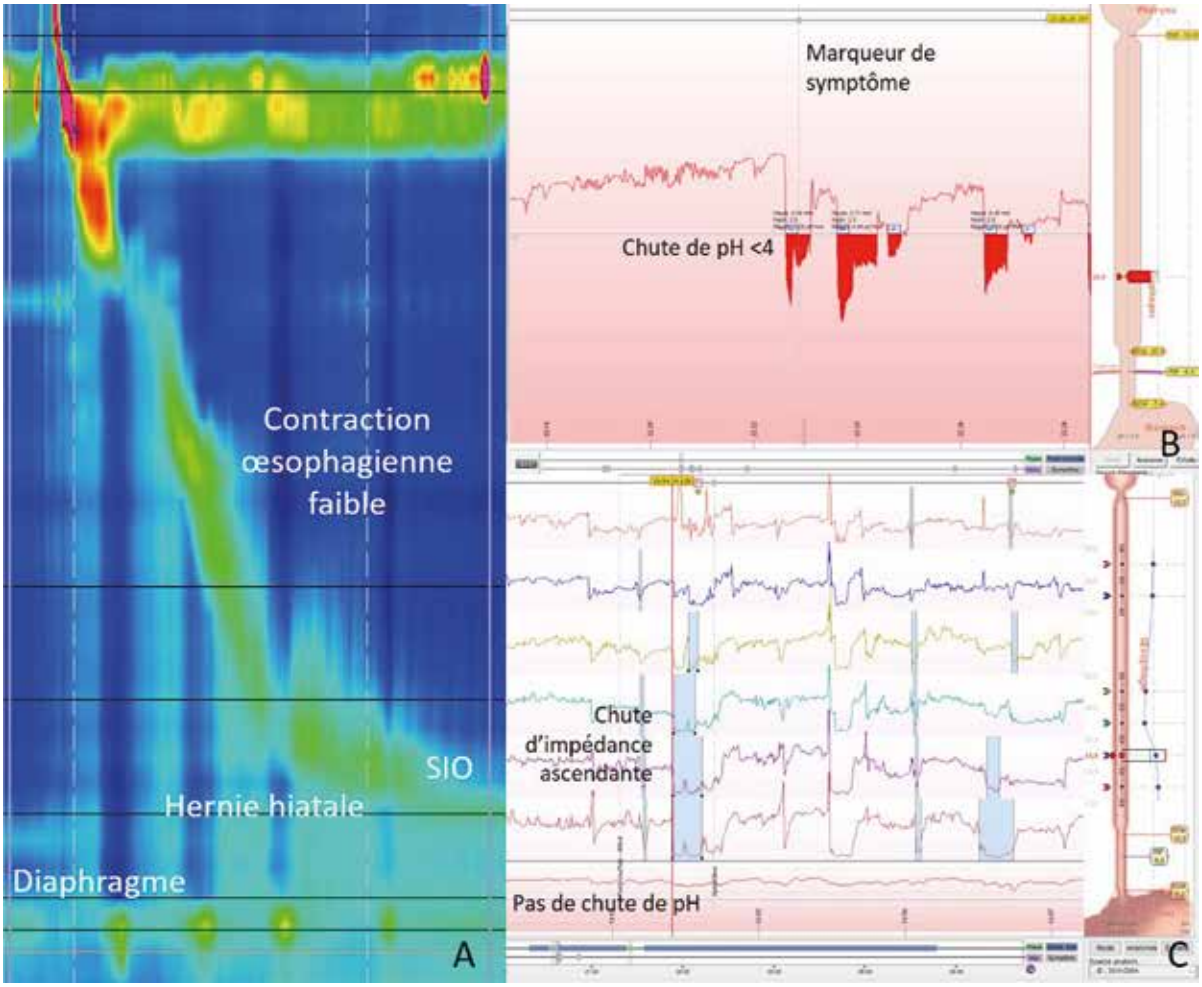
		pH-métrie ou pH-impédancemétrie des 24 heures		
Endoscopie œsogastroduodénale		Temps d'exposition acide <4 %, moins de 40 épisodes de reflux	Temps d'exposition acide = 4-6 %, 40-80 épisodes de reflux	Temps d'exposition acide >6 %
	Œsophagite peptique de grade A ou normale	Pas de RGO	RGO possible	RGO certain
	Œsophagite peptique grade B, C ou D	Reflux gastro-œsophagien certain. Pas d'indication à une mesure objective du reflux par pH-métrie.		
	Œsophage de Barrett long (≥ 3 cm)			
	Sténose peptique			

Même si elle n'apparaît pas dans les critères diagnostiques simplifiés, il faut souligner l'importance de l'analyse de la corrélation reflux-symptômes dans le compte rendu de la pH-métrie œsophagienne. En effet, le recueil des symptômes sur 24 heures permet tout d'abord de confirmer la réalité de la gêne quotidienne ressentie par le patient. De plus, l'analyse par des tests statistiques simples de la corrélation entre ces symptômes et les éventuels évènements de RGO permettront, lors de la consultation préopératoire avec le patient, de lui expliquer quels symptômes sont liés au reflux chez lui et sont donc susceptibles d'être améliorés par la chirurgie, et quels symptômes sont manifestement indépendants du RGO et devraient donc persister après la chirurgie. Ceci souligne l'importance d'une mesure objective du RGO avant une chirurgie du reflux gastro-œsophagien. Il faut cependant rappeler que cette approche, aussi puissante qu'elle soit sur le plan diagnostique et pronostique, suppose une coopération parfaite du patient, qu'il s'agisse de la tolérance de la sonde pendant 24 heures, et surtout du rapport fiable de ses symptômes au moment précis où ils sont ressentis.

Le bilan minimal consiste donc en une endoscopie œso-gastro-duodénale : en l'absence de signes endoscopiques établissant le RGO, une pH-métrie œsophagienne est indispensable. Comme nous venons de le mentionner, en présence de signes endoscopiques établissant le RGO, une mesure objective du reflux par pH-métrie peut être cependant utile en cas de symptômes multiples et atypiques (symptomatologie ORL notamment, toux), non pas pour documenter le RGO, mais pour déterminer le lien entre le RGO et les symptômes rapportés, et donc le bénéfice que l'on peut attendre d'une intervention chirurgicale. Lorsque le RGO n'a jamais été documenté avec certitude par le passé chez un patient, une pH-métrie des 24 heures sans traitement est suffisante. Chez un patient ayant un RGO précédemment documenté, une pH-impédancemétrie des 24 heures sous traitement IPP permet de documenter le lien entre le RGO et les symptômes résiduels sous IPP. Un travail récent a permis d'établir que, sous IPP, le seuil de 4 % de temps d'exposition acide et/ ou de 80 reflux par 24 heures était prédictif de symptômes de RGO persistants et associé à 85 % d'amélioration clinique après cure chirurgicale du RGO (15). Des aspects caractéristiques sont présentés sur la **figure 2**.

La manométrie œsophagienne en elle-même n'est pas utile au diagnostic du RGO. Elle peut être réalisée avant une pH-métrie ou pH-impédancemétrie œsophagienne afin de repérer précisément la position du sphincter inférieur de l'œsophage, et ainsi déterminer où positionner la sonde de pH-métrie pour qu'elle soit bien 5 cm en amont du SIO. Il existe cependant des signes manométriques associés au RGO : hernie hiatale et hypotonie de la JOG, syndrome de motricité inefficace. L'absence de péristaltisme œsophagien (apéristaltisme) doit faire évoquer la possibilité d'une achalasie, et doit donc

Figure 2 : Exemples d'explorations fonctionnelles œsophagiennes



A : Manométrie œsophagienne haute résolution, montrant une hernie hiatale et une contraction œsophagienne péristaltique hypotonique (index de contraction distale de 190 mmHg.s.cm)

B : Tracé de pH-métrie œsophagienne montrant un épisode de reflux acide (pH < 4) associé à un symptôme rapporté par le patient, considéré comme significatif car survenu dans les 2 mn suivant le reflux acide

C : Tracé de pH-impédancemétrie montrant un épisode de reflux non acide (pH > 4), caractérisé par une chute d'impédance de plus de 50 % sur plus de deux capteurs consécutifs, de mouvement ascendant, et associé à un symptôme rapporté par la patiente

inciter à la prudence avant de poser l'indication de chirurgie anti-reflux. Par ailleurs, un syndrome de motricité inefficace, ou encore une absence de réserve contractile œsophagienne (lors des déglutitions répétées) avaient été proposés comme des critères prédictifs de dysphagie post fundoplicature par certains auteurs (16). Cependant, ces données restent fragiles, reposant sur de petits effectifs et des données rétrospectives. Il reste cependant recommandé de réaliser une manométrie œsophagienne avant toute chirurgie anti-reflux, ne serait-ce qu'à visée médico-légale en cas de survenue de troubles moteurs œsophagiens post-opératoires.

Enfin, si un scanner thoracoabdominal avec opacification digestive haute est fréquemment demandé avant une chirurgie antireflux pour évaluer l'environnement péri-œsophagien, l'utilité du transit œsophagien, moins performant que la manométrie pour le diagnostic d'une hernie hiatale (17), paraît limitée.

Les principaux diagnostics différentiels du RGO réfractaire à éliminer avant une prise en charge chirurgicale sont rappelés dans le **tableau 2**.

Quels résultats, et quelles complications de la chirurgie du reflux gastro-œsophagien et comment les prendre en charge ?

Le principe de la chirurgie du reflux gastro-œsophagien est la réintégration du sphincter inférieur de l'œsophage dans la cavité abdominale, au moyen d'une myoraphie des piliers du diaphragme pour les resserrer, et d'une fundoplicature, totale ou partielle. En 2023, cette chirurgie est réalisée par

Tableau 2 : Quelles pathologies mimant un RGO réfractaire faut-il avoir éliminé avant d'envisager une prise en charge chirurgicale, d'après (30) ?

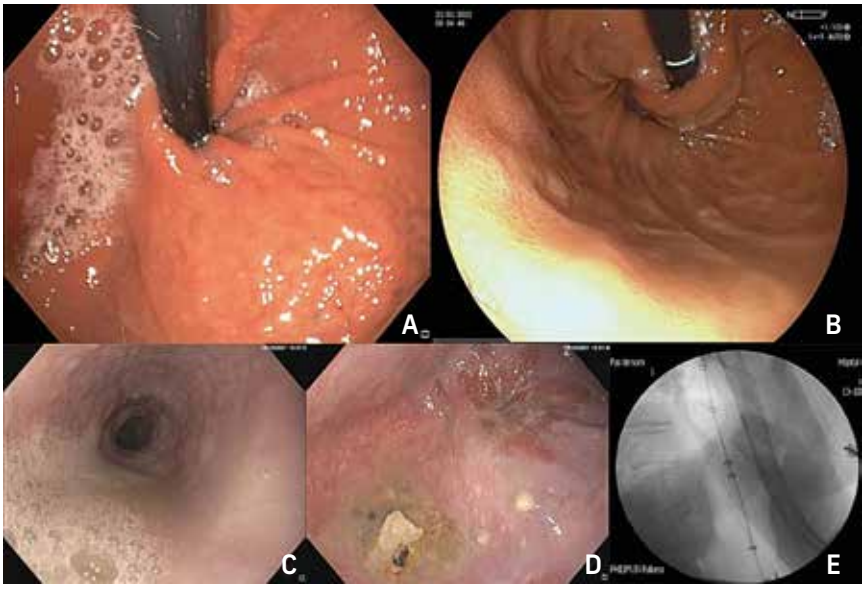
	Symptômes	Outil diagnostique	Critère diagnostique
Achalasie	Dysphagie, régurgitations alimentaires, perte de poids, douleurs thoraciques	Manométrie œsophagienne haute résolution, transit œsophagien	Défaut de relaxation de la jonction œsogastrique
Syndrome de rumination	Régurgitation post prandiale du contenu gastrique	Manométrie œsophagienne haute résolution, manométrie avec impédancemétrie	Augmentation simultanée de la pression intraabdominale et thoracique
Eructations et éructations supra-gastriques	Déglutition d'air, suivie d'éructations	pH-impédancemétrie	Mouvement antérograde puis rétrograde d'air le long de l'œsophage
Œsophagite infectieuse	Dysphagie	Endoscopie œsogastroduodénale	Biopsies œsophagiennes
Œsophagite à éosinophiles	Dysphagie	Endoscopie œsogastroduodénale	Aspect endoscopiques suggestifs, biopsies œsophagiennes
Diverticule œsophagien	Régurgitations alimentaires post prandiales	Endoscopie œsogastroduodénale, transit œsophagien	Image d'addition périœsophagienne, endoscopique ou radiologique
Trouble fonctionnel (Pyrosis, dysphagie fonctionnelle, ...)	Tout symptôme œsophagien	Endoscopie œsogastroduodénale, Manométrie œsophagienne haute résolution, pH-impédancemétrie, transit œsophagien	Absence d'anomalie significative objectivée

voie laparoscopique ou robotique, avec des résultats comparables. La mortalité est nulle et le taux de complication de moins de 5 %.

L'essai randomisé et multicentrique LOTUS qui a comparé plus de 200 patients souffrant de reflux traités par Oméprazole ou par fundoplicature de Nissen avec 5 ans de suivi concluait à un taux de contrôle des symptômes à 5 ans de 92 % dans le groupe IPP contre 85 % dans le groupe chirurgie, respectivement, p = 0,048. Cependant, il faut noter que le pyrosis était plus fréquent dans le groupe IPP (16 % *vs*. 8 %, p = 0,14), tout comme les régurgitations, cette fois-ci de façon significative (13 % *vs*. 2 %, p = 0,001). À l'opposé, la dysphagie était plus fréquente dans le groupe opéré (11 % *vs*. 5 %, p = 0,01), de même que les ballonnements (40 % *vs*. 28 %, p = 0,01). Aucune mortalité liée au traitement n'était enregistrée (6). Ces résultats illustrent très bien l'expérience de la chirurgie du reflux, c'est à dire un meilleur contrôle des régurgitations chez les patients opérés, au prix de symptômes fonctionnels de ballonnements. En effet, la difficulté à éructer après fundoplicature explique le phénomène de piégeage de l'air ingéré et donc des ballonnements abdominaux. Une gastroparésie ou une diarrhée motrice, liées au traumatisme du nerf vague, peuvent être rapportées. Enfin, une récidive des symptômes, liée à la laxité du montage antireflux ou plus souvent à son ascension intrathoracique peut être observée. Il faut en effet garder en tête qu'un patient sur cinq opéré du RGO aura repris les IPP à 5 ans (18). La dysphagie post opératoire est une problématique plus rare mais beaucoup plus invalidante. Elle impose un bilan diagnostique associant une endoscopie, un transit œsophagien, et une manométrie. En cas de montage d'emblée trop serré, ou de sclérose secondaire de la valve antireflux, on observe un tableau de pseudo-achalasie, y compris manométrique. Quoique cette complication soit trois fois moins fréquente avec la fundoplicature postérieure partielle qu'avec l'intervention de Nissen (19), justifiant la généralisation de la fundoplicature de Toupet à l'heure actuelle (20), la dysphagie post fundoplicature est une complication de prise en charge difficile. La **figure 3** montre des aspects endoscopiques habituels et pathologiques après fundoplicature. Une première étape de la prise en charge consiste à tenter une dilatation pneumatique endoscopique de la jonction œsogastrique. L'efficacité de cette approche est contestée (21,22) : quoiqu'il en soit, une dilatation à 35 mm et 40 mm, jusqu'à effacement de l'encoche sur le ballonnet, ce qui peut nécessiter une augmentation importante des pressions, au delà de 10 atm, est une étape logique avant de proposer une reprise chirurgicale à risque de morbidité et de résection œsogastrique. Au total, 7 à 10 % des patients opérés d'une fundoplicature devront être finalement réopérés. En cas de dysphagie associée à une récidive herniaire, une ascension intrathoracique du montage, ou une valve trop basse, le traitement endoscopique est vain, et la seule alternative au traitement médical sera une reprise chirurgicale avec réfection du montage.

Les facteurs prédictifs de succès du traitement chirurgical du RGO sont l'exposition acide pathologique préopératoire, l'œsophagite peptique en endoscopie, les symptomes typiques de RGO, la présence d'une hernie hiatale, la réponse aux traitements antireflux, l'absence de défaut de relaxation de la jonction œsogastrique en manométrie, et l'expérience du chirurgien (2). Un essai randomisé récent confirmait l'intérêt de la chirurgie par rapport au traitement médical, même optimisé, à la condition d'une stricte sélection des patients : seuls 20 % des patients dits « résistants aux IPP » étaient finalement randomisés ! (8).

Figure 3 : Aspect endoscopique après fundoplicature



A et B : Aspect normal de la fundoplicature, partielle (A) ou totale (B) en rétrovision

C - E : Aspect de stase œsophagienne avec pseudoachalasie, ressaut au passage de la jonction œsogastrique, et nette empreinte sur le ballon de dilatation pneumatique de 40 mm

Un système d'augmentation magnétique du sphincter inférieur de l'œsophage (LINX, Johnson and Johnson, shoreview, MN, USA), fait de billes de titane avec un centre aimanté, peut être placé, sous cœlioscopie, autour de la jonction œsogastrique pour augmenter la barrière anti-reflux. Son effet sur les régurgitations acides a été établi comme supérieur à celui des IPP à double dose, pour une durée d'au moins un an, et sans complications majeures. Plus de 80 % des patients interrompaient les IPP, et une normalisation de la pH-métrie était observée (23). Cependant, les données prospectives et de long terme liées à cette technique sont actuellement limitées (24), et la perspective de migrations intraœsophagiennes du dispositif rapportées jusqu'à 2 % des cas en limitent l'utilisation actuellement.

Enfin, pour le cas particulier du patient obèse, avec un Index de masse corporelle de 35 Kg/m^2 ou plus présentant un RGO, ou présentant un RGO décompensé par une sleeve gastrectomy, la fundoplicature est d'efficacité modeste (ou techniquement impossible dans le cas de la sleeve) et la réalisation d'un bypass avec anse en Y permettra de combiner une intervention bariatrique et un traitement optimal du RGO.

Les traitements endoscopiques du reflux gastro-œsophagien : où en sommes-nous ?

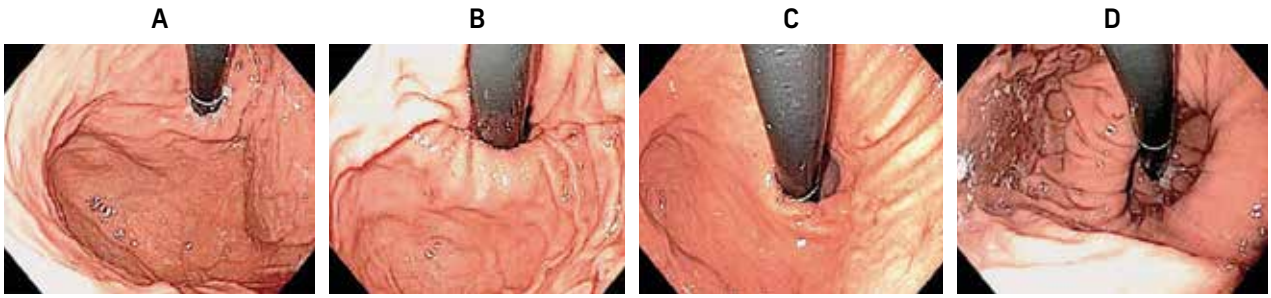
L'application d'une énergie de radiofréquence par voie endoscopique au niveau de la jonction œsogastrique, *via* le dispositif Stretta (Restech, Houston, Texas, USA) dans le but de créer une fibrose sous muqueuse et donc de diminuer la compliance du SIO, a fait l'objet, depuis le début des années 2000, de multiples évaluations, notamment randomisées et contrôlées (25). La première et notable limite de ce traitement est sa contre-indication en cas d'œsophagite peptique. Ensuite, si la sécurité du dispositif est satisfaisante, il n'a démontré qu'une amélioration de scores cliniques, et pas d'effet significatif sur la pH-métrie.

La fundoplicature transorale (TIF pour transoral incisionless fundoplication, EsophyX, Endogastric, Redmond, WA, USA) utilisant un dispositif endoscopique dédié a été évalué contre procédures fictives et contre IPP, dans des essais contrôlés randomisés, et a démontré une amélioration clinique chez 66 % des patients, et une diminution du temps d'exposition acide œsophagien comparable à celle obtenue par les IPP. Les limites de ce traitement sont l'exclusion des patients avec des hernies hiatales de plus de 2 cm et avec des œsophagites peptiques sévères. Malheureusement, les données à long terme montrent une perte d'efficacité, avec une reprise des IPP à 5 ans chez deux patients sur trois (25). Un dispositif voisin, le MUSE (Medigus ultrasonic surgical endostapler (MUSE; Medigus, Omer, Israel), permettant également l'agrafage de la grosse tubérosité sur elle-même par voie endogastrique, n'a cependant pas fait la preuve de son efficacité sur les paramètres objectifs du RGO, et des cas de perforation œsophagienne ont limité considérablement sa diffusion (25).

Depuis 2014, une autre approche thérapeutique endoscopique du RGO, reposant sur la création d'une fibrose cicatricielle sous cardiale, a été proposée. On parle d'ARMI, pour Antireflux Mucosal Interventions, un terme qui regroupe la mucosectomie sous cardiale antireflux (ARMS), l'ablation sous cardiale au plasma argon (ARMA), ou les ligatures élastiques sous cardiales (ARBL). Aucune de ces techniques n'a été évaluée à ce jour dans le cadre d'un essai randomisé, et le niveau de preuve se limite à des séries de cas, chez des patients sélectionnés, notamment sans hernie hiatale significative, de grade III ou IV de Hill (**figure 4**). L'efficacité clinique rapportée est d'environ 74 %, comparable entre les ARMI, et une amélioration des paramètres pH métriques était notée. En revanche, 2 % de perforations étaient enregistrées avec l'ARMS, et le risque de sténose œsophagienne, estimé à 10 %, est probablement sous-estimé (26). Actuellement, ces techniques ne sont pas recommandées en pratique courante et une évaluation de leur efficacité ainsi que leur potentielle place dans l'algorithme thérapeutique reste à évaluer (25).

Les principaux résultats des traitements endoscopiques du RGO sont rappelés dans le **tableau 3**. Au total, quoique les recommandations européennes autorisent la pratique du

Figure 4 : Classification endoscopique de Hill des hernies hiatales, d'après (28) (en rétro-vision)



A : Grade I, présence d'un pli proéminent au contact de l'endoscope, sur la petite courbure
B : Grade II, le pli est moins proéminent, et la jonction œsogastrique baille par moments
C : Grade III, le pli n'est pas visible, et la jonction œsogastrique n'enserre pas l'endoscope
D : Grade IV, il n'y a pas de pli, et la lumière œsophagienne est visible depuis l'estomac

Tableau 3 : Résultats des principaux traitements endoscopiques du RGO

	Intérêt	Limites	Qualité des études	Efficacité sur les paramètres objectifs du RGO	Utilisation actuelle
Radiofréquence du SIO	Faible morbidité	Contre indiqué en cas d'œsophagite	Elevée	Non	Possible, mais pas disponible en France
Fundoplicature endoscopique (TIF)	Proche d'une fundoplicature chirurgicale	Cout Exclusion des cas les plus sévères Durabilité des résultats	Elevée	Oui	Possible, mais pas disponible en France
Fundoplicature Endoscopique (MUSE)	Proche d'une fundoplicature chirurgicale	Coût Exclusion des cas les plus sévères Cas de morbidité sévère	Faible	Non	Non recommandée
ARMI	Pas d'équipement spécifique nécessaire	Sténose cicatricielle	Faible	Oui	Non recommandée

SIO : Sphincter inférieur de l'œsophage
TIF : Transoral incisionless fundoplication
MUSE : Medigus Ultrasonic Surgical Endostapler
ARMI : Antireflux Mucosal Interventions

Stretta et la TIF chez des patients hautement sélectionnés refusant les IPP et la fundoplicature chirurgicale (25), ces traitements ne sont actuellement pas disponibles en France.

Conclusion

La chirurgie n'est pas un traitement de première intention du RGO. Elle ne s'envisage qu'en cas d'échec du contrôle des symptômes par un traitement médicamenteux optimisé, comprenant au moins des inhibiteurs de la pompe à protons à double dose. L'intervention de référence est la fundoplicature partielle postérieure dite de Toupet, laparoscopique. Elle doit être pratiquée par des opérateurs entraînés, chez des patients bien sélectionnés, au mieux par une endoscopie œsogastro-duodénale et une pH-impédancemétrie sous traitement IPP, permettant de déterminer les symptômes corrélés au RGO et donc susceptibles d'être améliorés par le geste chirurgical. En 2023, le traitement endoscopique du RGO doit encore rester dans le domaine de la recherche clinique avec une évaluation de l'efficacité à moyen terme, et des pistes prometteuses d'interventions sous cardiales fibrosantes sont à l'étude.

Références

1. Bredenoord AJ, Pandolfino JE, Smout AJPM. Gastro-oesophageal reflux disease. Lancet. 2013 Jun 1;381(9881):1933–42.
2. Fass R. Gastroesophageal Reflux Disease. N Engl J Med. 2022 Sep 29;387(13):1207–16.

3. Delshad SD, Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor-Refractory Symptoms. Gastroenterology. 2020 Apr;158(5):1250-1261.e2.

4. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, *et al*. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. Gut. 2018 Jul;67(7):1351–62.

5. Schuitenmaker JM, Kuipers T, Oude Nijhuis RAB, Schijven MP, Smout AJPM, Fockens P, *et al*. Sleep Positional Therapy for Nocturnal Gastroesophageal Reflux: A Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Dec;20(12):2753-2762.e2.

6. Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, Ell C, Fiocca R, Eklund S, *et al.* Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. JAMA. 2011 May 18;305(19):1969–77.

7. Zerbib F, Bredenoord AJ, Fass R, Kahrilas PJ, Roman S, Savarino E, *et al*. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. Neurogastroenterol Motil. 2021 Apr;33(4):e14075.

8. Spechler SJ, Hunter JG, Jones KM, Lee R, Smith BR, Mashimo H, *et al.* Randomized Trial of Medical versus Surgical Treatment for Refractory Heartburn. N Engl J Med. 2019 Oct 17;381(16):1513–23.

9. Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, Fiocca R, Hatlebakk JG, Hasselgren B, *et al.* Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Jun;41(11):1162–74.

10. Salvo EM, Ferko NC, Cash SB, Gonzalez A, Kahrilas PJ. Umbrella review of 42 systematic reviews with meta-analyses: the safety of proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther. 2021 Jul;54(2):129–43.

11. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, *et al*. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. Gastroenterology. 2019 Sep;157(3):682-691.e2.

12. Abdul-Hussein M, Freeman J, Castell D. Concomitant Administration of a Histamine2 Receptor Antagonist and Proton Pump Inhibitor Enhances Gastric Acid Suppression. Pharmacotherapy. 2015 Dec;35(12):1124–9.

13. Pauwels A, Raymenants K, Geeraerts A, Boecxstaens V, Masuy I, Broers C, *et al.* Clinical trial: a controlled trial of baclofen add-on therapy in PPI-refractory gastro-oesophageal reflux symptoms. Aliment Pharmacol Ther. 2022 Jul;56(2):231–9.

14. Foocharoen C, Chunlertrith K, Mairiang P, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Namvijit S, *et al.* Effectiveness of add-on therapy with domperidone vs alginic acid in proton pump inhibitor partial response gastro-oesophageal reflux disease in systemic sclerosis: randomized placebo-controlled trial. Rheumatology (Oxford). 2017 Feb;56(2):214–22.

15. Gyawali CP, Tutuian R, Zerbib F, Rogers BD, Frazzoni M, Roman S, *et al.* Value of pH Impedance Monitoring While on Twice-Daily Proton Pump Inhibitor Therapy to Identify Need for Escalation of Reflux Management. Gastroenterology. 2021 Nov;161(5):1412–22.

16. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, *et al.* Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0©. Neurogastroenterol Motil. 2021 Jan;33(1):e14058.

17. Li L, Gao H, Zhang C, Tu J, Geng X, Wang J, *et al.* Diagnostic value of X-ray, endoscopy, and high-resolution manometry for hiatal hernia: A systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2020 Jan;35(1):13–8.

18. McKinley SK, Dirks RC, Walsh D, Hollands C, Arthur LE, Rodriguez N, *et al.* Surgical treatment of GERD: systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. 2021 Aug;35(8):4095–123.

19. Andreou A, Watson DI, Mavridis D, Francis NK, Antoniou SA. Assessing the efficacy and safety of laparoscopic antireflux procedures for the management of gastroesophageal reflux disease: a systematic review with network meta-analysis. Surg Endosc. 2020 Feb;34(2):510–20.

20. Markar S, Andreou A, Bonavina L, Florez ID, Huo B, Kontouli KM, *et al.* UEG and EAES rapid guideline: Update systematic review, network meta-analysis, CINeMA and GRADE assessment, and evidence-informed European recommendations on surgical management of GERD. United European Gastroenterol J. 2022 Nov;10(9):983–98.

21. Schuitenmaker JM, van Hoeij FB, Schijven MP, Tack J, Conchillo JM, Hazebroek EJ, *et al.* Pneumatic dilation for persistent dysphagia after antireflux surgery, a multicentre single-blind randomised sham-controlled clinical trial. Gut. 2022 Jan;71(1):10–5.

22. Gkolfakis P, Lorenzo D, Blero D, Louis H, Lemmers A, Arvanitakis M, *et al.* Pneumatic dilation for the treatment of persistent post-laparoscopic fundoplication dysphagia: long-term efficacy and safety. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2022 Mar;16(3):289–96.

23. Bell R, Lipham J, Louie BE, Williams V, Luketich J, Hill M, *et al.* Magnetic Sphincter Augmentation Superior to Proton Pump Inhibitors for Regurgitation in a 1-Year Randomized Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Jul;18(8):1736-1743.e2.

24. Ferrari D, Asti E, Lazzari V, Siboni S, Bernardi D, Bonavina L. Six to 12-year outcomes of magnetic sphincter augmentation for gastroesophageal reflux disease. Sci Rep. 2020 Aug 13;10(1):13753.

25. Weusten BLAM, Barret M, Bredenoord AJ, Familiari P, Gonzalez JM, van Hooft JE, *et al.* Endoscopic management of gastrointestinal motility disorders - part 2: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2020 Jul;52(7):600–14.

26. Yeh JH, Lee CT, Hsu MH, Lin CW, Hsiao PJ, Chen CL, *et al.* Antireflux mucosal intervention (ARMI) procedures for refractory gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. Therap Adv Gastroenterol. 2022;15:17562848221094960.

27. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, De Dombal FT, Galmiche JP, *et al.* The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. Gastroenterology. 1996 Jul;111(1):85–92.

28. Hansdotter I, Björ O, Andreasson A, Agreus L, Hellström P, Forsberg A, *et al.* Hill classification is superior to the axial length of a hiatal hernia for assessment of the mechanical anti-reflux barrier at the gastroesophageal junction. Endosc Int Open. 2016 Mar;4(3):E311-317.

29. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE, CGIT GERD Consensus Conference Participants. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 May;20(5):984-994.e1.

30. Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M, Pandolfino JE, Roman S, Gyawali CP, *et al.* Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017 Nov;14(11):665–76.

ABRÉVIATIONS

RGO : reflux gastro-œsophagien

SIO : sphincter inférieur de l'œsophage

IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons

EOGD : Endoscopie œsogastroduodénale

5

Les cinq points forts

- Le traitement médical permet de contrôler les symptômes de la grande majorité des patients atteints de reflux gastro-œsophagien.
- Avant d'envisager une chirurgie, le reflux gastro-œsophagien persistant sous traitement médical optimisé doit être confirmé par endoscopie (oesophagite stade > B de Los Angeles), ou pH-impédancemétrie des 24 heures sous traitement.
- Le traitement chirurgical de référence du reflux gastro-œsophagien est la fundoplicature laparoscopique. Il doit être précédé d'une manométrie œsophagienne.
- La prise en charge de la dysphagie après chirurgie anti-reflux implique une exploration endoscopique, manométrique et radiologique pour identifier le mécanisme en cause et proposer la solution thérapeutique la plus adaptée.
- Compte tenu de leur niveau de preuve et de leurs complications potentielles, les traitements endoscopiques du reflux gastro-œsophagien relèvent, en France en 2023, des essais cliniques.

NOTES

Troubles moteurs œsophagiens hors achalasie : définition et stratégies thérapeutiques

Sophie MARJOUX

Polyclinique Saint Jean, 53 avenue des Alpes - 06800 Cagnes-Sur-Mer, France

s.marjoux@polesantesaintjean.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la physiopathologie des troubles moteurs œsophagiens
- Connaître les manifestations cliniques
- Connaître leur définition manométrique
- Connaître les explorations à réaliser
- Connaître les options thérapeutiques

LIEN D'INTÉRÊT

Aucun

MOTS-CLÉS

Dysphagie ; Manométrie œsophagienne ; Classification de Chicago

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

La dysphagie non organique n'est pas une cause fréquente de consultation. Historiquement, lorsqu'un patient se présentait dans ce cadre-là, on évoquait deux diagnostics : soit une achalasie, soit des « spasmes de l'œsophage ». Cette notion de spasmes a drastiquement évolué dans le temps, avec un affinement diagnostique et un fractionnement en plusieurs sous-classes de troubles moteurs de l'œsophage. Cette nouvelle classification, qui repose essentiellement sur la manométrie de haute résolution, permet d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients.

Un peu de physiopathologie

L'œsophage n'est pas « un simple tube qui se traverse en endoscopie », mais bel et bien un organe à part entière. Son rôle paraît minime quand tout va bien, et pourtant rien ne va plus quand il commence à dysfonctionner.

L'œsophage est un tube musculaire complexe d'environ 25 cm de longueur qui relie le pharynx à l'estomac. Il traverse la cavité thoracique, pénètre le diaphragme et rejoint normalement l'estomac quelques centimètres au-dessous. Il est constitué de muscles striés squelettiques au niveau du tiers supérieur, et de muscles lisses au niveau des deux tiers inférieurs.

Sa mince paroi fait que la pression de la cavité thoracique, donc négative, est entièrement transmise à la lumière de l'œsophage. En revanche, la pression de l'entrée de l'œsophage est égale à la pression atmosphérique, et celle de son extrémité inférieure lui est supérieure. Ainsi, aux deux extrémités de l'œsophage, la pression est naturellement supérieure à celle de la portion thoracique. Pour contrer ces phénomènes, il existe deux muscles sphinctériens : un muscle strié au niveau de l'extrémité supérieure (sphincter supérieur de l'œsophage ou SSO), et un muscle lisse au niveau inférieur (sphincter inférieur de l'œsophage ou SIO).

La phase œsophagienne de la déglutition commence par un relâchement du SSO. Immédiatement après le passage du bol alimentaire, le SSO se ferme, la glotte s'ouvre et la respiration reprend. Le bol est ensuite envoyé vers l'estomac par une

FMC HGE : Organisme certifié Qualiopi pour la catégorie "actions de formation"

onde de contractions musculaires qui progresse le long de l'œsophage, comprimant sa lumière : les ondes péristaltiques. Il faut environ 9 secondes à une onde péristaltique œsophagienne pour atteindre l'estomac. Le SIO s'ouvre dès le début de la déglutition, et demeure relâché jusqu'à l'arrivée de la contraction péristaltique à son niveau, et donc une fois le bolus dégluti parvenu dans l'estomac.

Le tout est coordonné par l'activité du centre de la déglutition, situé dans le tronc cérébral à proximité du centre de la respiration. Les efférences sont directes vers les muscles striés squelettiques (SSO et 1/3 supérieur de l'œsophage), et avec un relais synaptique pour les muscles lisses. Les fibres principalement du nerf vague se projettent sur les motoneurones du système nerveux entérique, et modulent l'activité de ces neurones excitateurs (principal neuromédiateur l'acétylcholine), et inhibiteurs (principal neuromédiateur le monoxyde d'azote).

Le défaut de relaxation de la jonction œso-gastrique (JOG) correspond à un défaut d'activation des motoneurones inhibiteurs. L'œsophage hypercontractile provient d'une augmentation de l'activité des motoneurones excitateurs, le plus souvent en lien avec un obstacle ou un défaut de relaxation au niveau de la JOG. Les spasmes œsophagiens sont la conséquence d'un défaut d'inhibition motrice qui précède la contraction, ce qui accélère la vitesse de propagation de l'onde péristaltique et aboutit à des contractions inefficaces.

Une atteinte de l'un ou l'autre de ces phénomènes physiologiques (commande centrale, atteinte des muscles du corps œsophagien ou des sphincters) va être à l'origine de troubles moteurs de l'œsophage (1). Ces troubles moteurs peuvent être primitifs (achalasie, œsophage hypercontractile, spasmes, ...) ou secondaires (reflux gastro-œsophagien, diabète, sclérodermie, néoplasie, pathologies neuromusculaires, ...). Les médicaments agissant sur le muscle lisse digestif peuvent également entraîner des troubles moteurs œsophagiens, notamment les opioïdes, auxquels il faut toujours penser en cas de défaut de relaxation de la JOG ou de contractions spastiques (2,3).

Quand évoquer un trouble moteur de l'œsophage

Les symptômes pouvant évoquer des troubles moteurs œsophagiens sont peu spécifiques, et associent à des degrés variables dysphagie (volontiers paradoxale, pouvant être majorée lors de l'ingestion de liquides), douleur thoracique ou pyrosis, régurgitations.

L'exploration endoscopique œsophagienne est l'examen de première intention, avec biopsies œsophagiennes systématiques, avant d'évoquer un trouble moteur œsophagien. Celle-ci va permettre d'éliminer une cause organique visible, notamment tumorale, peptique (hernie hiatale, œsophagite, anneau de Schatzki) ou infectieuse (candidose, tuberculose), et d'écarter notamment une œsophagite à éosinophiles. L'exploration du bas œsophage, du cardia et du fundus doit être particulièrement attentive, pour ne pas méconnaître de cause maligne de dysphagie. Dans le cadre des troubles moteurs de l'œsophage, en écartant l'achalasie, l'endoscopie digestive haute est le plus souvent normale. Elle peut parfois montrer une stase liquidienne ou alimentaire œsophagienne, un diverticule, ou un aspect non spécifique d'œsophage de lutte (aspect en tire-bouchon ou en pile d'assiettes). Le franchissement du cardia avec ressaut peut être observé en cas de défaut de relaxation de la JOG, mais l'utilisation d'endoscopes fins (nasogastroscopes) peut faire méconnaître ce signe endoscopique.

Explorations à réaliser

Un **bilan cardiaque** doit toujours être effectué devant une douleur thoracique atypique, pour éliminer une pathologie coronarienne. Il est en effet important de souligner que la rentabilité diagnostique de la manométrie œsophagienne en cas de douleur thoracique n'est que de 1 à 2 % (4,5). Par comparaison, une personne meurt toutes les 36 secondes de coronaropathie aux États-Unis (6).

La **manométrie œsophagienne de haute résolution** est l'examen clé. Les techniques manométriques apparues dans les années 70 ont révolutionné le diagnostic de trouble moteur de l'œsophage, qui reposait alors uniquement sur l'endoscopie et le TOGD. Les techniques haute résolution développées dans les années 90 ont perfectionné cette approche, en apportant de multiples précisions temporo-spatiales. C'est dorénavant le gold-standard pour tout patient avec suspicion de trouble moteur de l'œsophage (*cf.* infra). Les sondes de dernière génération peuvent associer des capteurs d'impédance, qui permettre d'apprécier la clairance du bolus ou la présence de reflux gastro-œsophagien.

Une **pHmétrie (ou pHimpédancemétrie) des 24 heures** pourra être proposée pour rechercher un reflux gastro-œsophagien à l'origine ou secondaire au trouble moteur évoqué. On rappelle que celle-ci est cependant inutile en cas d'achalasie.

Un **scanner thoraco-abdominal** est à discuter en cas d'évocation d'obstruction de la JOG (ou défaut de relaxation), afin de ne pas méconnaître de cause compressive extrinsèque ou infiltrante, en particulier au niveau du cardia.

Une écho-endoscopie **œso-cardiale** est également à envisager pour les mêmes raisons. Elle peut également montrer une hypertrophie musculaire cardiale témoignant d'un œsophage de lutte.

Plus récent, **l'EndoFlip** ou planimétrie par impédance, imagerie fonctionnelle luminale à l'aide d'une sonde (Functional Lumen Imaging Probe), est un outil d'étude de la physiologie œsophagienne (7). Il s'agit d'un cathéter possédant un ballon distensible armé de multiples paires de capteurs d'impédance électrique, et un capteur de pression distale. Le cathéter est placé par voie buccale au cours d'une endoscopie sous anesthésie générale. Une fois le ballonnet placé au niveau de la jonction œso-gastrique, on procède à son remplissage à l'aide d'un liquide conducteur grâce à une pompe mécanique. Le système FLIP convertit les signaux ainsi reçus en une représentation 3D de la lumière œsophagienne en temps réel, et mesure le lien entre l'aire en coupe transverse et la pression distale pour générer une mesure de la distensibilité luminale au niveau de la JOG. La version la plus récente

de l'EndoFlip permet également la mesure de la réponse contractile à la distension dans le corps de l'œsophage. Les chiffres issus chez les volontaires sains suggèrent un index de distensibilité de la JOG (DI-JOG) normal si > 2,8 mm^2/mmHg et un diamètre de la JOG > 13 mm. De plus, la présence de contractions antérogrades répétitives est considérée comme une réponse normale à la distension. À l'inverse, un index de distensibilité diminué, ou un diamètre réduit semblent associés à une achalasie ou une obstruction fonctionnelle de la jonction œso-gastrique. En pratique, un index de distensibilité inférieur à 2 mm^2/mmHg est toujours anormal, alors qu'un diamètre < 13 mm est en faveur d'une anormalité quand l'index est situé entre 2 et 3 mm^2/mmHg. Dans la dernière version de la Classification de Chicago, le FLIP est recommandé en complément de la MHR pour appuyer notamment le diagnostic d'Obstruction Fonctionnelle de la JOG. Cependant, cet examen reste en France pour l'instant réservé à quelques centres experts.

Le **Transit baryté œso-gastro-duodénal (TOGD)** reste un examen simple et parfois informatif dans le bilan de dysphagie, notamment dans le cadre des spasmes de l'œsophage. Le TOGD peut être très utile en tant que complément dans ce groupe de patients car il peut identifier les contractions tertiaires, le chapelet ou l'œsophage en tire-bouchon associés aux Spasmes. L'utilisation du **TOGD minuté**, consistant à évaluer la clairance œsophagienne d'un verre de baryte dilué (200 mL) à 1, 2 et 5 minutes peut augmenter la sensibilité diagnostique, notamment concernant l'obstruction fonctionnelle de la jonction œso-gastrique. Ainsi, un résidu œsophagien supérieur à 5 cm à 1 minute et 2 cm à 5 minutes sont évocateurs de ce diagnostic.

La manométrie œsophagienne haute résolution

L'examen de référence pour le dépistage des TMO est la manométrie œsophagienne de haute résolution (MHR). La MHR est un acte technique relativement rapide et peu douloureux, réalisable par l'équipe paramédicale, ce qui facilite son accès et réduit les délais de rendez-vous (protocole de coopération validé au niveau national, sous le contrôle des ARS). Il s'agit d'une sonde nasogastrique munie de nombreux capteurs électroniques, introduite par voie nasale avec ou sans anesthésie locale, et positionnée en intra-gastrique, chez un patient à jeun d'au moins 4 heures. L'analyse du tracé ainsi enregistré repose sur la Classification de Chicago. Sa dernière version, la version v4.0, a été validée par un consensus international et publiée fin 2021 (8). Cette version a pour particularité d'être particulièrement précise sur le déroulé de l'examen. Il est ainsi recommandé de réaliser 10 déglutitions dans une position et au moins 5 dans l'autre position, alternativement en position allongée puis assise ou inversement. S'y ajoute l'étude de déglutitions répétées (5 déglutitions consécutives de 2 mL en position couchée, et un test de déglutition rapide de 200 mL à boire en moins de 30 secondes en position assise).

La classification de Chicago v4.0, présentée sur la **figure 1**, détermine ainsi 2 grandes catégories de troubles moteurs :

Les troubles de relaxation de la jonction œso-gastrique (caractérisés par une Pression de relaxation intégrée ou PRI médiane élevée)

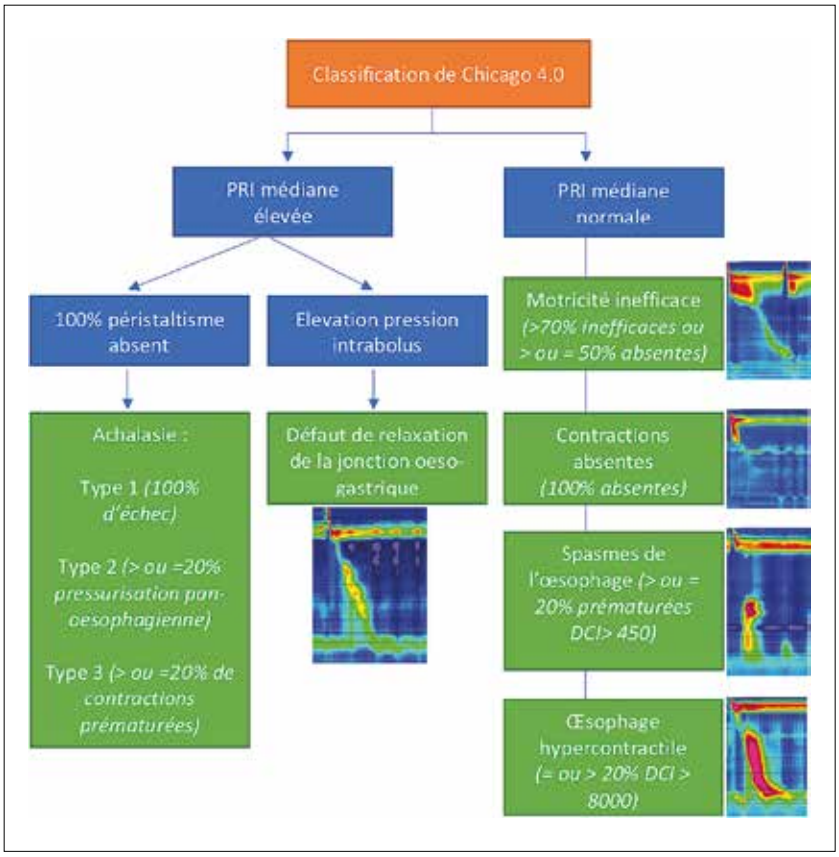
- Achalasie type I (pas de contraction)
- Achalasie type II (au moins 20 % de pressurisation pan-œsophagienne)
- Achalasie type III (au moins 20 % de contractions prématurées)
- Défaut de relaxation de la JOG [élévation de la pression intrabolus avec résultat anomal du TOGD minuté ou de la planimétrie par impédance (EndoFlip)]

Les désordres péristaltiques (PRI normale)

- Contractions absentes (100 % de contractions absentes)
- Spasmes œsophagiens (au moins 20 % de contractions prématurées)
- Œsophage hypercontractile (au moins 20 % de contractions hypercontractiles)
- Syndrome de motricité inefficace (au moins de 70 % de contractions inefficaces ou 50 % absentes)

Nous traiterons uniquement des troubles moteurs de l'œsophage hors achalasie.

Figure 1 : Classification de Chicago v4.0



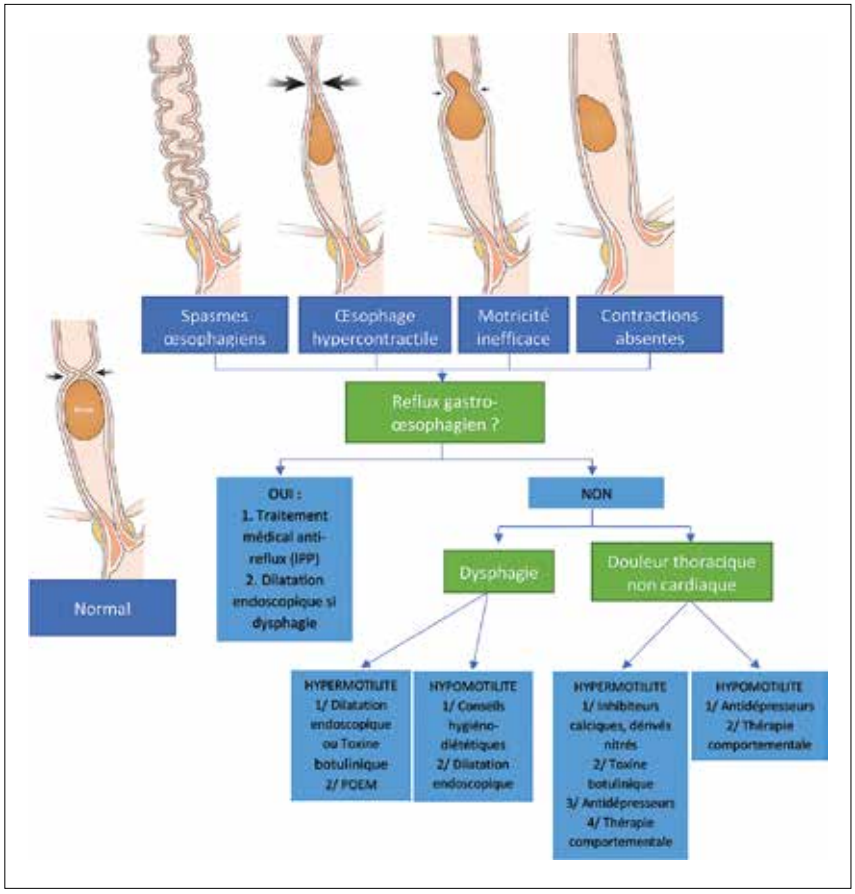
Troubles moteurs de l'œsophage et options thérapeutiques (figure 2)

Obstruction fonctionnelle de la jonction œsogastrique (EGJ outflow obstruction ou EGJOO)

Définition

Jusqu'à la dernière version de la Classification de Chicago, ce diagnostic était défini par un défaut de relaxation de la jonction œso-gastrique caractérisé par une PRI élevée, avec un péristaltisme conservé dans le corps de l'œsophage. En se basant sur cette définition, la prévalence d'EGJOO pouvait aller jusqu'à un quart des patients bénéficiant d'une manométrie œsophagienne (1). Cependant, parmi ceux-ci, un grand nombre était considéré comme faux positifs. La v.4 a eu pour priorité d'affiner ce diagnostic. Le fait que les mesures doivent dorénavant être effectuées en positions allongée et assise permet de corriger certaines données, notamment dans le cadre d'une petite hernie hiatale ou d'une obésité centrale. De plus, une pressurisation intrabolus doit être présente pour au moins 20 % des déglutitions, et pour écarter formellement le diagnostic d'achalasie, le péristaltisme doit être conservé. Le diagnostic positif d'EGJOO implique aussi la présence de signes cliniques (dysphagie et/ou douleurs thoraciques) : ainsi pour porter le diagnostic d'EGJOO, il faut des signes cliniques évocateurs, une gastroscopie avec biopsies œsophagiennes normales, des anomalies manométriques confortées par un TOGD minuté ou une exploration par Endoflip (8).

Figure 2 : Options thérapeutiques hors obstruction de la jonction œso-gastrique



Traitement

Un traitement ne doit donc être envisagé que si le patient présente des symptômes cliniques. Sur le plan **médical**, les possibilités sont limitées. En cas de douleur thoracique prédominante, et après exclusion d'une cause coronarienne, les antispasmodiques ou les antidépresseurs tricycliques peuvent être proposés (9,10). Les médicaments anti-reflux peuvent également être efficaces en cas d'association à un reflux gastro-œsophagien cliniquement évident ou mis en évidence par une pHmétrie. En seconde intention se discuteront les traitements **endoscopiques** classiquement proposés dans l'achalasie. Ainsi, une dilatation pneumatique endoscopique peut entraîner un soulagement des symptômes dans plus de la moitié des cas, et doit être envisagée en premier lieu, en gardant en tête les risques potentiels de perforation (11). L'injection de toxine botulinique dans la partie distale de l'œsophage peut également améliorer les symptômes. Cependant son effet est limité dans le temps, avec souvent nécessité de reconduire une séance à 6 mois (12). De plus, son utilisation n'est pas totalement dénuée de risque. Des exceptionnels cas de médiastinite, pseudo-anévrisme de l'aorte thoracique et 2 cas de décès ont été rapportés (13,14). Enfin, la myotomie per-orale endoscopique (POEM) a été évaluée dans des séries rétrospectives, mélangeant les différents types de troubles moteurs non achalasiques, mais avec des résultats potentiellement prometteurs (15,16). Il n'existe pas à ce jour d'option chirurgicale dans cette pathologie.

Une fois le diagnostic d'obstruction fonctionnelle de la JOG bien établi, le traitement est essentiellement endoscopique, et doit se discuter essentiellement entre la dilatation pneumatique et la myotomie endoscopique.

Spasmes œsophagiens

Définition

La présence de symptômes cliniques évocateurs est désormais indispensable pour retenir le diagnostic de spasmes œsophagiens en plus des critères manométriques. Les symptômes évocateurs sont notamment la dysphagie ou les douleurs thoraciques. Les spasmes œsophagiens sont définis par des contractions prématurées pour au moins 20 % des déglutitions, avec une relaxation normale de la jonction œso-gastrique lors des déglutitions. Les ondes prématurées sont définies par une latence distale inférieure à 4,5 s avec une intégrale de contraction distale (ICD) supérieure ou égale à 450 mmHg.s.cm. Plus le nombre d'ondes prématurées est important, plus le diagnostic de spasmes œsophagiens est certain. Un diagnostic manométrique de spasmes peut être confirmé par un défaut d'inhibition du péristaltisme pendant le test de déglutitions répétées, voire pendant le test de déglutition rapide (défaut d'inhibition déglutitive) (17). Il est important de noter que le véritable syndrome primaire de spasmes de l'œsophage est rare, et correspond à l'achalasie de type III s'il est associé à un défaut de relaxation de la JOG.

Traitement

Les troubles spastiques de l'œsophage peuvent être dus à un dysfonctionnement moteur primaire, mais ils peuvent aussi être secondaires à la prise d'opioïdes, ou à un mécanisme de clairance réactif au reflux gastro-œsophagien. Sur le plan médical, aucun traitement n'a d'AMM pour les spasmes œsophagiens, compte-tenu de la rareté de la pathologie. Les médicaments agissant sur la relaxation des muscles lisses tels que les inhibiteurs calciques et les dérivés nitrés peuvent être tentés, mais leur utilisation est limitée par leurs fréquents effets secondaires (céphalées, chutes de tension, vertiges). L'utilisation de petites doses d'antidépresseurs tels que l'Imipramine, l'Amitriptyline ou le Trazodone peuvent démontrer une certaine efficacité (9,10,17). L'utilisation de Sildenafil a été rapportée avec une amélioration manométrique et clinique chez certains patients, mais ses effets secondaires en sont un facteur limitant (18). Les anticholinergiques peuvent également s'avérer utile dans le traitement des spasmes ou de l'œsophage hypercontractile, témoignant d'une hyperactivité des motoneurones excitateurs dans ce contexte (19). Compte-tenu de la rareté de la pathologie, en cas d'échec des traitements médicamenteux, il semble légitime de recourir à l'avis d'un centre expert ou d'une RCP spécialisée (par exemple RCP nationale du Groupe Français de Neurogastroentérologie) pour déterminer la procédure la plus adaptée au cas. Globalement, les modalités de prise en charge **endoscopique** hésiteront entre l'injection de toxine botulinique dans la paroi de l'œsophage distal, ou une myotomie endoscopique étendue guidée par les résultats de la manométrie œsophagienne. Les données de la littérature sont très pauvres, avec des études soient rétrospectives, soit sur de petits effectifs (12,17, 20). Il faut également préciser que les spasmes œsophagiens, au-delà de leur rareté, sont également parfois intermittents, et donc de diagnostic d'autant plus difficile. Si l'impact des symptômes sur la qualité de vie reste modéré, **l'abstention thérapeutique et la surveillance** peuvent constituer une alternative raisonnable (17).

Œsophage hypercontractile

Définition

L'œsophage hypercontractile (anciennement marteau-piqueur) est défini par au moins 20 % de déglutitions associées à des contractions péristaltiques avec une vigueur excessive (ICD> 8 000 mmHg.s.cm), en l'absence de défaut de relaxation de la jonction œso-gastrique (PRI normale) (21). Pour établir un diagnostic manométrique concluant d'œsophage hypercontractile, les critères d'achalasie, de spasmes de l'œsophage, et d'obstruction fonctionnelle de la JOG ne doivent pas être remplis. Les éléments en faveur de l'œsophage hypercontractile comprennent la pressurisation intrabolus, et une réponse anormale (défaut d'inhibition déglutitive) lors du test des déglutitions répétées, ou sur le test de déglutition rapide.

Traitement

Il est globalement identique à celui des spasmes œsophagiens. Il faut penser à éliminer si possible les médicaments pouvant être à l'origine de l'œsophage hypercontractile, les opioïdes notamment (21) Le traitement du RGO pourrait améliorer les symptômes (22). L'injection de toxine botulinique (12), ou le POEM (23) sont les options thérapeutiques endoscopiques, à discuter de préférence en RCP spécialisée.

Syndrome de motricité inefficace

Définition

Son diagnostic repose sur la présence de plus de 70 % de déglutitions inefficaces (DCI entre 100 et 450 mmHg.s.cm) ou au moins 50 % d'ondes absentes (DCI< 100 mmHg.s.cm). L'intérêt clinique de cette entité a été débattu car plusieurs études n'ont pas montré de corrélation entre ces critères manométriques et la présence de symptômes cliniques. Cependant il reste associé à la présence de reflux gastro-œsophagien. Son diagnostic est particulièrement important lors du bilan préopératoire de chirurgie anti-reflux, puisqu'il semblerait associé à un risque plus élevé de dysphagie post-opératoire. Les tests de provocation tels que les déglutitions répétées pourraient être utiles pour évaluer la réserve péristaltique œsophagienne et pour améliorer l'évaluation du risque de dysphagie post-opératoire (24,25). À la différence de l'achalasie, le syndrome de motricité inefficace n'est pas une contre-indication à une chirurgie anti-reflux, mais le patient doit être informé du risque plus élevé de dysphagie, et le chirurgien incité à pratiquer un montage anti-reflux moins serré et potentiellement moins responsable de dysphagie post-opératoire (26).

Traitement

Il n'existe pas à l'heure actuelle de **traitement médicamenteux** efficace pour augmenter les contractions œsophagiennes. Le traitement repose avant tout sur la gestion du reflux gastro-œsophagien associé. Des **conseils hygiéno-diététiques** doivent être apportés au patient, en recommandant notamment de mâcher doucement, manger en position bien droite, en accompagnant éventuellement les solides d'aliments liquides pour aider la descente du bol alimentaire dans l'œsophage. Chez les rares patients présentant une douleur thoracique en lien potentiel avec une hypomotricité œsophagienne, le diagnostic d'œsophage hypersensible doit être évoqué et des antidépresseurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou une thérapie comportementale peuvent être envisagés (1).

Contractions absentes

Définition

Cette entité est définie par 100 % de contractions absentes (DCI< 100 mmHg.s.cm), avec une PRI médiane normale aussi bien en position allongée qu'assise. On parle parfois « d'œsophage type sclérodermique » puisque sa prévalence est plus élevée chez les patients souffrant de connectivite. Le diagnostic de sclérodermie systémique avec syndrome de CREST doit d'ailleurs être évoqué devant ce tableau, notamment en cas d'hypotonie de la jonction œso-gastrique sur la période d'analyse sans déglutition. Par ailleurs, si la dysphagie est un symptôme prédominant et que l'évaluation manométrique montre une PRI médiane en position allongée supérieure ou égale à 10 mmHg, une achalasie de type 1 doit être évoquée (8). Cette dernière situation requiert de confronter les données de la manométrie œsophagienne à l'EndoFlip, au TOGD minuté, à l'endoscopie et/ou à l'écho-endoscopie pour éviter les erreurs diagnostiques (8).

Traitement

Après exclusion d'une sclérodermie systémique ou d'une achalasie nécessitant des prises en charge spécifiques, les options thérapeutiques sont les mêmes que pour le syndrome de motricité inefficace.

Conclusion

Les troubles moteurs de l'œsophage hors achalasie sont un motif rare de consultation. Ils doivent être évoqués devant une dysphagie, une douleur thoracique, et des symptômes de reflux gastro-œsophagien (pyrosis et régurgitations). Leur diagnostic est avant tout différentiel : la priorité est d'éliminer une cause organique (tumorale, infectieuse, peptique, infiltration à éosinophiles, etc.) par une endoscopie digestive haute avec biopsies œsophagiennes étagées et éventuellement une tomodensitométrie thoraco-abdominale voire une écho-endoscopie, et d'écarter une pathologie coronarienne en cas de douleur. Leur diagnostic positif repose sur la manométrie œsophagienne de haute résolution, plus ou moins complétée par un Transit Œso-Gastro-Duodénal si possible minuté ou une planimétrie par impédance (EndoFlip). Le traitement des TMO est médicamenteux surtout en cas d'association à un reflux gastro-œsophagien. Il est parfois endoscopique (dilatation, injection de toxine botulinique ou POEM), jamais chirurgical, et repose souvent sur une abstention avec réassurance du patient. L'évolution d'un TMO atypique vers une achalasie est possible, d'où l'intérêt de répéter la manométrie suivant l'évolution.

Références

1. Patel DA, Yadlapati R, Vaezi MF. Esophageal motility disorders: current approach to diagnostics and therapeutics. Gastroenterology 2022;162:1617-1634.
2. Moosavi S, Woo M, *et al*. Anticholinergic, anti-depressant and other medication use is associated with clinically relevant esophageal manometric abnormalities. Aliment Pharmacol Ther 2020; 51: 1130-8.
3. Snyder DL, Vla MF. Opioid induced oesophageal dysfunction. Curr Opin Gastroenterol 2020; 36: 344-50.
4. Pandolfino JE, Roman S, Carlson D, *et al*. Distal esophageal spasm in high-resolution esophageal pressure topography: defining clinical phenotypes. Gastroenterology 2011;141:469–475.
5. Pandolfino JE, Ghosh SK, Rice J, *et al.* Classifying esophageal motility by pressure topography characteristics: a study of 400 patients and 75 controls. Am J Gastroenterol 2008;103:27–37.
6. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2020; 141:e139–e596.
7. Savarino E, Di Pietro M, *et al*. Use of functional lumen imaging probe in clinical esophagology. Am J Gastro 2020; 115: 1786-96.
8. Yadlapati R, *et al.* Esophageal motility disorders on high resolution manometry: Chicago classification version 4.0. Neurogastroenterol Motil. 2021 January ; 33(1): e14058.
9. Cannon RO 3rd, Quyyumi AA, Mincemoyer R, *et al*. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. N Engl J Med 1994; 330:1411–1417.
10. Clouse RE, Lustman PJ, Eckert TC, *et al*. Low-dose trazodone for symptomatic patients with esophageal contraction abnormalities. A double-blind, placebo- controlled trial. Gastroenterology 1987;92:1027-1036.
11. Clayton SB, Shin CM, Ewing A, *et al*. Pneumatic dilation improves esophageal emptying and symptoms in patients with idiopathic esophago-gastric junction outflow obstruction. Neurogastroenterol Motil 2019;31:e13522.
12. Mion F, Marjoux S, Subtil F, *et al.* Botulinum toxin for the treatment of hypercontractile esophagus: Results of a double-blind randomized sham-controlled study. Neurogastroenterol Motil. 2019 May;31(5):e13587.
13. Marjoux S, Pioche M, Benet T, *et al*. Fatal mediastinitis following botulinum toxin injection for esophageal spasm. Endoscopy. 2013;45 Suppl 2 UCTN:E405-6.
14. Tan MZ, Whitgift J, Warren H. Mediastinitis, pseudo-aneurysm formation, aortic bleed, and death from endoscopic botulinum toxin injection. Endoscopy. 2016;48(suppl 1):E186–E187.
15. Filicori F, Dunst CM, Sharata A, *et al*. Long-term outcomes following POEM for non-achalasia motility disorders of the esophagus. Surg Endosc 2019; 33:1632–1639.
16. Khashab MA, Familiari P, Draganov PV, *et al.* Peroral endoscopic myotomy is effective and safe in non- achalasia esophageal motility disorders: an international multicenter study. Endosc Int Open 2018; 6:E1031–E1036.
17. Khalaf M, Chowdary S, *et al*. Distal Oesophageal Spasm: a review. Am J Med 2018; 131: 1034-40.
18. Eherer AJ, Schwetz I, Hammer HF, Petnehazy T, Scheidl SJ, Weber K, *et al*. Effect of sildenafil on oesophageal motor function in healthy subjects and patients with oesophageal motor disorders. Gut. 2002 Jun;50(6):758-64.
19. Babaei A, Shad S, Massey BT. Esophageal hypercontractility is abolished by cholinergic blockade. Neurogastroenterol Motil. 2021;33(8):e14017.
20. Chandar S, Mohan BP, *et al*. Clinical efficacy of POEM for spastic esophageal disorders: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc 2020; 34: 707-18.
21. De Bortoli N, Gyawali P, Roman S, *et al*. Hypercontractile esophagus from physiopathology to management: proceedings of the Pisa symposium. Am J Gastroenterol 2021; 116: 263-73.
22. Shao Y, Xie C, Feng H, *et al*. Hypercontractile esophagus responsive to potassium-competitive acid blocker : a case report. BMC Gastroenterol 2022; 22: 307.
23. Canakis A, Xie G, Kim RE. POEM is an effective treatment option for managing jackhammer esophagus: a single center experience. J Clin Gastroenterol 2022, April 28.
24. Shaker A, Stoikes N, Drapekin J, *et al*. Multiple rapid swallow responses during esophageal high-resolution manometry reflect esophageal body peristaltic reserve. Am J Gastroenterol 2013;108:1706–1712.
25. Stoikes N, Drapekin J, Kushnir V, *et al*. The value of multiple rapid swallows during preoperative esophageal manometry before laparoscopic antireflux surgery. Surg Endosc 2012; 26: 3401-7.
26. Markar S, Andreou A, *et al*. UEG and EAES rapid guideline: Update systematic review, network meta-analysis, CINeMA and GRADE assessment, and evidence-informed European recommendations on surgical management of GERD. United European Gastroenterol J 2022; 10:983–98.

ABRÉVIATIONS

TMO : Troubles moteurs de l'œsophage

SIO : Sphincter inférieur de l'œsophage

MHR : Manométrie Haute Résolution

PRI : Pression de Relaxation Intégrée

ICD : Intégrale de contraction distale

TOGD : Transit baryté Œso-Gastro-Duodénal

RGO : Reflux Gastro-Œsophagien

EGJOO : Obstruction fonctionnelle de la jonction œso-gastrique

FLIP : Functional Lumen Imaging Probe (Planimétrie par Impédance)

POEM : Myotomie per-oral endoscopique

5

Les cinq points forts

- Un trouble moteur de l'œsophage doit être évoqué en cas de dysphagie avec gastroscopie et biopsies œsophagiennes normales.
- L'examen de référence en cas de suspicion de trouble moteur de l'œsophage est la manométrie œsophagienne haute résolution, réalisée selon le protocole défini par la dernière version de la Classification de Chicago (v 4.0).
- Certains troubles moteurs œsophagiens atypiques peuvent annoncer le développement d'une achalasie : un suivi et une répétition des examens peuvent être nécessaires.
- La prise en charge des troubles moteurs de l'œsophage est essentiellement médicale ou endoscopique (toxine botulinique ou myotomie endoscopique).
- Lorsque les symptômes cliniques ne sont pas invalidants, ou majorés par le stress, rassurer et proposer une surveillance est une option thérapeutique valide.

NOTES

Diabète et troubles moteurs œso-gastriques : des symptômes aux traitements

Guillaume GOURCEROL

Service de Physiologie Digestive, INSERM 1073-CIC 1404, CHU de Rouen, Rouen, France
Department of Physiology Rouen University Hospital – Charles Nicolle, 1 rue de Germont, 76031 Rouen Cedex, France
guillaume.gourcerol@chu-rouen.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la physiopathologie
- Savoir évoquer le diagnostic
- Connaître les explorations à réaliser
- Connaître les principes du traitement

LIENS D'INTÉRÊT

Guillaume GOURCEROL a perçu des honoraires de consultant auprès de KyowaKyrin, Naturex et de conférencier auprès de Laborie et Medtronic.

MOTS-CLÉS

Gastroparésie diabétique, Trouble moteur œsophagien, Vidange gastrique, reflux gastro-œsophagien, Prokinétiques.

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

En France, l'assurance maladie a identifié près de 4 millions de personnes diabétiques en 2019. L'ensemble des études de population générale retrouvent globalement 20 % de symptômes digestifs haut chez les malades diabétiques contre environ 15 % dans la population générale. Cette revue détaille les principales complications motrices liées au diabète de l'œsophage à l'estomac.

Physiopathologie

Les troubles de la motricité gastro-intestinale au cours du diabète sont multifactoriels. La neuropathie diabétique est le mécanisme le plus fréquent puisque l'hyperglycémie induit un stress oxydatif, un dysfonctionnement mitochondrial, conduisant à une neurodégénérescence et une apoptose neuronale (1). Cette neuropathie touche le système nerveux végétatif extrinsèque (c'est-à-dire sympathique et parasympathique), mais également le système nerveux entérique avec la perte de neurones excitateurs et inhibiteurs et des cellules interstitielles de Cajal (1). De plus, une atteinte des cellules de soutien, comme les cellules de Schwann, les cellules gliales et vasculaires, contribue aux atteintes nerveuses périphériques et centrales observées au cours du diabète (1). Par ailleurs, une hyperglycémie élevée (en général > 3g/L), même isolée, peut influer sur la motricité gastro-intestinale par des mécanismes hormonaux et/ou réflexes. À titre d'exemple, l'hyperglycémie aiguë peut supprimer la motricité antrale et retarder la vidange gastrique chez les sujets atteints de diabète de type 1 (2-3). Enfin, certains médicaments utilisés dans le cadre de la maladie diabétique et/ ou de ses complications peuvent engendrer des troubles de la motricité gastro-intestinale. Parmi les plus fréquents, on peut citer les opioïdes dont le tramadol utilisés dans le cadre de la neuropathie diabétique, les analogues du GLP1, et les anti-cholinergiques (antidépresseurs, antiépileptiques...).

En plus de ces facteurs, il est également important de considérer le rôle des facteurs psychologiques dans la perception des symptômes gastro-intestinaux. En effet, l'anxiété et la

dépression sont significativement associées à la survenue de symptômes digestifs dans la population générale (4,5). De même, l'anxiété et la dépression ne sont pas associées au retard de la vidange gastrique mais prédisent de manière indépendante la sévérité des symptômes et de la gastroparésie diabétique (6). Cela peut également expliquer en partie la prévalence similaire des symptômes digestifs entre les personnes atteintes de diabète et les témoins dans les études de population générale (4).

Reflux gastro-œsophagien

Sur le plan physiopathologique, plusieurs arguments laissent à penser que les malades diabétiques seraient plus exposés au reflux gastro-œsophagien (RGO). Le surpoids et l'obésité, plus fréquent dans le diabète de type 2, pourraient favoriser le RGO tandis que la neuropathie viscérale pourrait favoriser les troubles moteurs œsophagiens et/ou gastriques. Les données de population générale laissent néanmoins penser que cette association est plutôt ténue. Par exemple, Une étude taïwanaise réalisée chez des sujets bénéficiant d'un dépistage endoscopique retrouvait enfin une prévalence comparable du symptôme régurgitation chez les patients diabétiques (7,7 %) et non diabétiques (9 %) (7). Une seconde étude de population générale australienne trouvait également que la fréquence du pyrosis était non différente entre les malades diabétiques (13,5 %) et non diabétiques (10,8 %) (8). Il est important de noter que ces deux études ont essentiellement porté sur des malades présentant un diabète de type 2 (92,8 % dans la première et 94,8 % dans la seconde). Aucune différence concernant la fréquence des symptômes de reflux n'était néanmoins notée entre diabète de type 1 et de type 2 (8). De manière surprenante, une étude américaine a même retrouvé que ce symptôme était moins fréquent (11,6 % *vs.* 22,9 %) chez les diabétiques que dans la population générale, et que les malades diabétiques prenaient moins d'antiacides que les non diabétiques (4). Dans cette étude, cette diminution de fréquence du pyrosis était plus prononcée chez les malades avec un diabète de type 1 (38,9 % des malades diabétiques) que chez ceux présentant un diabète de type 2. Une des explications serait que la neuropathie viscérale sensitive liée au diabète, en particulier dans le cadre du diabète de type 1 dont la durée d'évolution est plus longue, pourrait diminuer l'expression symptomatique du reflux, à l'instar de la maladie coronarienne (9).

Il n'existe pas de série « pH-métrique » à l'échelle de la population générale, mais deux études endoscopiques sont disponibles, l'une taïwanaise et l'autre sud-coréenne, chez des malades bénéficiant d'un programme de dépistage endoscopique. Dans la première étude, la présence d'une œsophagite érosive peptique était retrouvée chez 34,3 % des diabétiques contre 28,6 % (p= 0,002) des non diabétiques (7). Dans la seconde, le diabète était un facteur de risque de développer une œsophagite peptique en analyse univariée, mais disparaissait lors de l'étude multivariée, probablement au profit d'autres facteurs confondant comme le surpoids (10). Néanmoins, deux études ont démontré que le diabète, en particulier de type 2 était un facteur de risque indépendant, en plus du surpoids ou de l'âge, de développer un œsophage de Barrett (7, 11).

Le traitement du reflux gastro-œsophagien chez les malades diabétiques ne diffère pas des malades non diabétiques puisque la présentation clinique ne semble pas différente des malades non-diabétiques. Néanmoins, la présence de symptômes de reflux gastro-œsophagien peut faire rechercher la présence d'une gastroparésie diabétique puisqu'il existe une association entre retard de vidange et reflux gastro-œsophagien liquides (12).

Troubles moteurs œsophagiens

Une étude de population générale australienne confirme que le symptôme de dysphagie est 3 fois plus fréquent chez les malades diabétiques, dont la majorité (94,8 %) étaient de type 2, que dans la population générale (13). Ceci est sans lien avec une éventuelle prévalence plus élevée de lésions organiques œsophagiennes. À l'inverse, le diabète expose à la survenue de trouble de la motricité œsophagienne. Les études récentes cas témoin utilisant la manométrie haute résolution retrouvent de manière 2 à 3 fois plus fréquente des troubles mineurs de la motricité œsophagienne, comme des contractions absentes, interrompues ou multiphasiques, ainsi qu'une augmentation de la vitesse de propagation ou de la pression intra-bolus (14-16). Seule une étude a retrouvé une différence entre les malades traités par anti-diabétiques oraux par rapport aux malades traités par insuline, avec une fréquence accrue de contractions absentes ou interrompues chez ces derniers (15). Ces anomalies motrices étaient associées le plus souvent à la survenue de complications du diabète, en particulier neurologiques (14). La plupart du temps, les troubles mineurs de la motricité œsophagienne ne requièrent aucun traitement spécifique car leur association avec les symptômes œsophagiens, et la dysphagie en particulier, reste faible. Ils peuvent néanmoins conditionner le recours éventuel à une chirurgie anti-reflux ou orienter, si besoin, vers une ou l'autre des techniques de chirurgie bariatrique parfois utilisées chez les malades diabétiques. Néanmoins, aucune de ces études n'a pu confirmer la prévalence plus élevée de troubles spécifiques de la motricité œsophagienne telle que l'achalasie du sphincter inférieur de l'œsophage, l'hypercontractilité du corps œsophagien ou les spasmes distaux. Dès lors, la prise en charge des troubles spécifiques de la motricité œsophagienne chez les malades diabétiques suit les mêmes recommandations que les malades non diabétiques. Néanmoins, ces troubles spécifiques de la motricité œsophagienne sont à évoquer en cas de diabète déséquilibré et de symptômes œsophagiens, car ils peuvent, à l'instar de la gastroparésie diabétique, conduire à un asynchronisme entre la prise d'insuline et du repas (16).

Gastroparésie : présentation clinique

La gastroparésie est un syndrome caractérisé par un retard de vidange gastrique en l'absence d'obstruction mécanique associé à des symptômes digestifs hauts (17). Les nausées et les vomissements post-prandiaux sont au premier plan mais peuvent manquer. Ils sont souvent, mais pas toujours, associés à d'autres symptômes dyspeptiques (satiété

précoce, ballonnements, plénitude gastrique et plus rarement douleurs épigastriques). Ce diagnostic peut également être évoqué devant un diabète déséquilibré, résultant d'un asynchronisme entre la vidange du repas et l'administration d'insuline. Chez certains malades néanmoins, ce retard de vidange gastrique peut rester pauci-symptomatique en raison de la neuropathie végétative diabétique. En l'absence de vidange gastrique ralentie, le terme de dyspepsie diabétique, qui est superposable à la dyspepsie fonctionnelle est plus approprié. La dyspepsie est caractérisée fonctionnelle par un ou plusieurs symptômes gastro-intestinaux supérieurs, généralement postprandiaux.

Une étude en population générale, menée auprès de malades atteints de diabète de type 1 et de type 2 a évalué le risque de développer une gastroparésie chez les diabétiques (18). Sur une période de 10 ans, le risque de développer une gastroparésie était de 5,2 % chez les personnes atteintes de diabète de type 1, et de 1 % chez les personnes atteintes de diabète de type 2 contre 0,2 % chez les témoins. Néanmoins, dans cette étude, la gastroparésie a été documentée essentiellement sur la base des symptômes ou de l'endoscopie et non par un test de vidange gastrique. Peu de données sont disponibles concernant l'histoire naturelle de la gastroparésie diabétique. Classiquement, la gastroparésie diabétique peut entraîner une altération du statut nutritionnel, un déséquilibre du contrôle glycémique et une mauvaise qualité de vie, indépendamment d'autres facteurs, tels que l'âge, le tabagisme, la consommation d'alcool ou le type de diabète (19). La gastroparésie est également associée à une morbi-mortalité importante. Dans une étude de cohorte portant sur des patients avec gastroparésie diabétiques, environ 25 % étaient décédés lors du suivi au moins 9 ans plus tard (20). Une deuxième étude a comparé des patients diabétiques présentant des symptômes dyspeptiques et vidange gastrique normale ou ralentie, avec une population diabétique asymptomatique (21). Dans cette étude, la gastroparésie diabétique était associée à la présence de maladies cardiovasculaires, à l'hypertension, à la rétinopathie et à une fréquence d'hospitalisations accrue. Enfin, plusieurs études ont retrouvé que la gastroparésie diabétique était associée à une surmortalité par rapport aux malades présentant une gastroparésie idiopathique, mais également par rapports aux malades diabétiques symptomatiques (dyspepsie) mais avec une vidange gastrique normale (22,23).

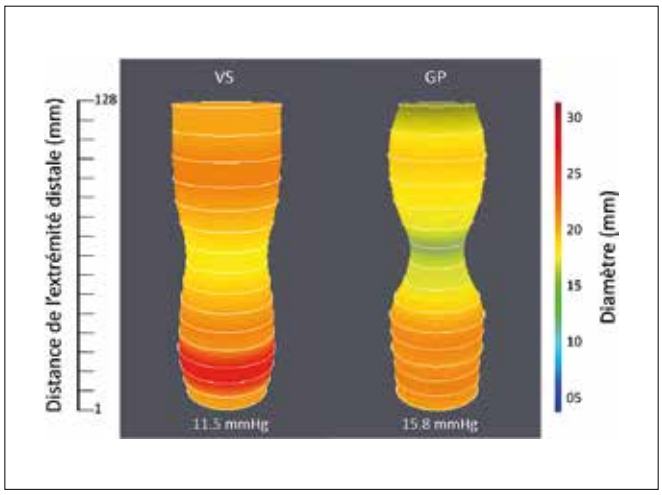
Gastroparésie : diagnostic

Les tests de diagnostic sont souvent guidés par le profil et la gravité des symptômes. Néanmoins, la clinique seule ne permet pas de distinguer la gastroparésie de la dyspepsie diabétique, car les symptômes de la gastroparésie sont peu spécifiques. Dès lors, le diagnostic de gastroparésie nécessite par définition une preuve objective du ralentissement de la vidange gastrique. Dans tous les cas, une endoscopie digestive haute préalable est recommandée pour éliminer une éventuelle obstruction organique. La scintigraphie gastrique et le test respiratoire à l'acide octanoïque marqué au carbone 13 (^{13}C) sont les deux techniques de références pour mesurer la vidange gastrique (17). Ces deux tests ont en commun de mesurer la vidange des solides après ingestion d'un repas test calibré. Pour cela, les malades doivent être à jeun depuis au moins 12 heures ce qui peut nécessiter une adaptation du traitement par insuline. Les malades doivent également arrêter si possible les traitements modifiant la vidange gastrique, en particulier les opioïdes et les analogues du GLP. Enfin, ce test doit idéalement être réalisé en euglycémie chez les malades diabétiques, et une glycémie > 2 g/L avant de débuter l'examen doit faire remettre en cause celui-ci.

La scintigraphie gastrique mesure la décroissance post-prandiale du rayonnement émis par le repas test marqué au technétium 99m dans l'aire de projection gastrique déterminée à l'aide d'une gamma Caméra. Le critère le plus reproductible et le plus spécifique pour porter le diagnostic de gastroparésie est la rétention des solides > 10 % à 4 h (24) ; Dès lors, il est important que le test de vidange gastrique réalisée par scintigraphie dure au moins 4 h. Le test respiratoire à l'acide octanoïque marqué au ^{13}C mesure la cinétique de production du $^{13}CO_2$ dans les gaz expirés, provenant de l'absorption et de la métabolisation de l'acide octanoïque fixé à la phase solide du repas test. Cette cinétique est le reflet de la rapidité de la vidange gastrique. Là encore, ce test doit être idéalement poursuivi plus de 4 heures, ce qui augmente sa reproductibilité (25).

Un complément d'exploration peut être réalisé par la mesure de la pression et de la distensibilité du pylore par la technique de planimétrie d'impédance (Endoflip ®). Ceci est effectué par l'intermédiaire d'une sonde introduite dans le pylore le plus souvent au décours d'une endoscopie digestive (**figure 1**). Cette mesure est corrélée à la vidange gastrique et environ la moitié des malades avec gastroparésie diabétique présentent une altération de la distensibilité du pylore et/ou de la pression du pylore (26-27). Ces anomalies ne sont néanmoins pas corrélées à l'équilibre glycémique ou aux complications du diabète (27). Cette mesure peut être proposée lorsque la mesure de vidange gastrique n'est pas envisageable (vomissement du repas test, gastrectomie partielle...). Elle peut également s'avérer utile avant la réalisation d'un geste thérapeutique sur le pylore (injection de toxine botulique, pyloromyotomie endoscopique...), pour prédire la réponse thérapeutique (28).

Figure 1 : Mesure de distensibilité pylorique à l'aide de la technique endoflip ® chez un volontaire sain (VS) et un malade avec gastroparésie diabétique (GP)



En pratique, les mesures de la vidange gastrique nécessitent le recours à des centres spécialisés, ce qui peut en limiter la réalisation. Une étude américaine a d'ailleurs récemment confirmé que seuls 10 % des patients présentant des symptômes évocateurs de gastroparésie avaient déjà réalisé une mesure de vidange gastrique (29).

Gastroparésie : traitement

La première étape du traitement de la gastroparésie diabétique repose sur les mesures hygiéno-diététiques, avec fragmentation des repas (petits repas et collations), en favorisant les liquides par rapport aux solides et en évitant les aliments hypercaloriques ou riches en graisses et en fibres. Le niveau de preuve reste néanmoins faible et son efficacité modeste. Plus important, l'équilibration du diabète permet d'une part de ralentir la progression de la neuropathie diabétique, et d'autre part de réduire le retard de vidange gastrique induit par l'hyperglycémie. Une étude prospective pilote suggère que l'optimisation du contrôle glycémique entraîne une diminution des symptômes de gastroparésie et une amélioration de la qualité de vie (30). Néanmoins, le traitement du diabète et de ses complications doit veiller à éviter autant que possible les traitements ralentissant la vidange gastrique, comme les analogues du GLP1 ou les opioïdes.

La seconde étape du traitement repose sur les prokinétiques (17,31), dont aucun n'a actuellement l'AMM dans la gastroparésie diabétique ou non. Les plus utilisés en France sont les antagonistes des récepteurs D2 de la dopamine. Le metoclopramide exerce un effet central et périphérique, qui lui permet d'accélérer la vidange et d'avoir des propriétés anti-émétiques prononcées. Ses effets secondaires sont dominés par la survenue d'un syndrome extrapyramidal, voire d'un syndrome malin des neuroleptiques, ce qui fait qu'il ne peut être utilisé dans le cadre pédiatrique. La dompéridone a un effet purement périphérique ce qui permet d'éviter la survenue d'un éventuel syndrome extrapyramidal. Son efficacité réside surtout dans la capacité de cette molécule à accélérer la vidange gastrique. Son principal effet secondaire est l'allongement de l'intervalle QT, ce qui peut nécessiter la réalisation d'un ECG pré-thérapeutique et rend difficile son association avec d'autres traitements partageant le même risque. Une alternative est représentée par l'érythromycine qui, en plus de ses propriétés antibiotiques, est également un agoniste des récepteurs à la motiline. Son efficacité pour accélérer la vidange gastrique est bien supérieure par voie veineuse que par voie orale. Son efficacité symptomatique reste néanmoins modeste. Son utilisation au long cours expose à un phénomène de tachyphylaxie, ce qui fait que l'administration intraveineuse est parfois utilisée de manière itérative en hospitalisation. L'érythromycine est également un inhibiteur du cytochrome P450 3A4, ce qui peut induire des interactions médicamenteuses, et peut également entraîner un allongement du QT. Comme pour la dompéridone, un ECG pré-thérapeutique peut également s'avérer nécessaire. Le prucalopride est un agoniste des récepteurs 5-HT4 connu pour sa capacité à stimuler la vidange gastrique (32) : une étude récente contrôlée *versus* placebo a pu démontrer son intérêt à la dose de 2 mg/j pour améliorer les symptômes dyspeptiques dans un petit groupe de patients avec gastroparésie principalement idiopathique (33).Une seconde étude contrôlée *versus* placebo menée chez 13 malades avec gastroparésie diabétique a également noté une accélération de la vidange gastrique par le prucalopride à la dose de 4 mg/j sans néanmoins d'amélioration symptomatique significative (34). Cette molécule a reçu l'AMM en France dans le traitement de la constipation, mais n'est pas remboursée.

Il est à noter qu'au-delà de l'amélioration symptomatique, l'accélération de la vidange gastrique permet également d'améliorer le contrôle de la glycémie. Une récente méta-analyse compilant 5 études randomisées *versus* placebo chez des malades présentant une gastroparésie diabétique a montré que les prokinétiques diminuaient la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée (35). Néanmoins, aucune étude n'a recherché si un tel effet était également obtenu chez les malades asymptomatiques avec comme seule plainte un déséquilibre glycémique associé à une vidange gastrique ralentie.

En dernier recours et chez les malades les plus sévères, peut se discuter la réalisation d'un traitement instrumental. Ceci est souvent réservé aux centres experts, au mieux dans le cadre d'un essai thérapeutique. Les études de cohortes suggèrent que l'injection intra-pylorique de toxine botulique permet d'accélérer la vidange gastrique ainsi que les symptômes des malades (28,36). Néanmoins, deux essais randomisés contre placebo (de petite taille) retrouvaient que l'injection intra-pylorique de toxine botulique n'était pas plus efficace que le placebo sur les symptômes de la gastroparésie (37,38). Une étude suggère néanmoins que seuls les malades avec altération de la distensibilité pylorique bénéficieraient de ce traitement (28). Une seconde étude a observé que les malades atteints de gastroparésie et répondeurs à l'injection intra-pylorique de toxine botulique étaient également répondeurs à la pyloromyotomie par voie endoscopique (G-POEM) (36). Le G-POEM vise, comme les injections intra-pyloriques de toxine botulique, à diminuer la pression et/ou augmenter le diamètre pylorique afin d'accélérer la vidange gastrique. Cette technique a fait l'objet de nombreuses études de cohortes suggérant une efficacité symptomatique chez les malades diabétiques comme non diabétiques (39-41). Une étude multicentrique française a pu démontrer que cette technique présentait peu de complications sévères (0,4 %) et que plus de 80 % des malades ne présentaient aucune complication (42). Récemment un essai randomisé contrôlé vient de démontrer que le G-POEM réalisé chez 21 malades améliorait les symptômes de gastroparésie et accélérait la vidange gastrique en comparaison avec 20 malades traités par une procédure contrôle (endoscopie sans geste associé) (43). Ces résultats étaient particulièrement significatifs dans le sous-groupe de malades présentant une gastroparésie diabétique qui constituaient le gros de la cohorte. La faible taille de l'effectif et le suivi court n'ont pas permis de rechercher si cette intervention était également efficace sur les paramètres diabétiques. Ces résultats prometteurs demandent donc confirmation. Enfin, la stimulation électrique gastrique peut être une alternative chez les malades décrivant des nausées et/ ou des vomissements réfractaires au traitement médical. En effet, une étude récente randomisée en double aveugle portant sur 179 malades, dont la moitié diabétiques, a montré que la stimulation électrique gastrique réduisait les vomissements

chez près de 40 % des malades *versus* 9 % dans le bras placebo (44). Il est à noter que la stimulation électrique gastrique n'accélérait pas la vidange gastrique, et était aussi efficace chez les malades présentant une vidange gastrique normale avant l'implantation. Cette technique pourrait donc être également proposée aux malades diabétiques avec vomissements chroniques sans ralentissement de la vidange gastrique, à l'exception des vomissements secondaires (médicamenteux, insuffisance rénale ou consommation de cannabis...). On retiendra également de cette étude que malgré la diminution des vomissements par la stimulation électrique gastrique, les paramètres classiques du diabète (glycémie à jeun, hémoglobine glyquée, hypoglycémies) restaient, eux, inchangés. Le frein majeur de cette technique est son coût (> 10 000 €) qui n'est à l'heure actuelle pas remboursé, mais qui pourrait néanmoins se justifier sur le plan médico-économique puisque la stimulation électrique gastrique est associée à une réduction des coûts de santé dont les hospitalisations, en particulier chez les malades diabétiques (45).

Conclusion

Les troubles de la motricité œsophagienne et gastrique liés au diabète ne sont pas rares et peuvent aggraver l'histoire naturelle de la maladie diabétique. Leur identification et leur prise en charge précoce sont donc justifiées et peuvent parfois permettre d'améliorer l'équilibre glycémique nécessaire au contrôle de la maladie diabétique.

Références

1. Chandrasekharan B, Srinivasan S. Diabetes and the enteric nervous system. Neurogastroenterol Motil. 2007 Dec;19(12):951-60.
2. Samsom M, Akkermans LM, Jebbink RJ, van Isselt H, vanBerge-Henegouwen GP, Smout AJ. Gastrointestinal motor mechanisms in hyperglycaemia induced delayed gastric emptying in type I diabetes mellitus. Gut. 1997;40(5):641-646.
3. Barnett JL, Owyang C. Serum glucose concentration as a modulator of interdigestive gastric motility. Gastroenterology. 1988;94(3):739-744.
4. Maleki D, Locke GR 3rd, Camilleri M, Zinsmeister AR, Yawn BP, Leibson C, Melton LJ 3rd: Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. Arch Intern Med 160:2808-2816, 2000.
5. de Kort S, Kruimel JW, Sels JP, Arts IC, Schaper NC, Masclee AA: Gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus, and their relation to anxiety and depression. Diabetes Res Clin Pract96:248–255, 2012.
6. Hasler WL, Parkman HP, Wilson LA, Pasricha PJ, Koch KL, Abell TL, *et al*. NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium: Psychological dysfunction is associated with symptom severity but not disease etiology or degree of gastric retention in patients with gastroparesis. Am J Gastroenterol105:2357–2367, 2010.
7. Tseng PH, Lee YC, Chiu HM, Chen CC, Liao WC, Tu CH, *et al*. Association of diabetes and HbA1c levels with gastrointestinal-manifestations. Diabetes Care. 2012 May;35(5):1053-60.
8. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. Arch Intern Med 161:1989-1996, 2001.
9. Ducrotté P, Gourcerol G. Gastroparesis: pathophysiology and management. Presse Med. 2012;41:721-9.
10. Kim N, Lee SW, Cho SI, Park CG, Yang CH, Kim HS, *et al*. H. pylori and Gerd Study Group of Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research. The prevalence of and risk factors for erosive oesophagitis and non-erosive reflux disease: a nationwide multicentre prospective study in Korea. Aliment Pharmacol Ther. 2008 Jan 15;27(2):173-85.
11. Iyer PG, Borah BJ, Heien HC, Das A, Cooper GS, Chak A. Association of Barrett's esophagus with type II diabetes mellitus: results from a large population-based case-control study. Clin Gastroenterol Hepatol11:1108-1114.e5, 2013.
12. Gourcerol G, Benanni Y, Boueyre E, Leroi AM, Ducrotte P. Influence of gastric emptying on gastro-esophageal reflux: a combined pH-impedance study. Neurogastroenterol Motil. 2013 Oct;25(10):800-e634.
13. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. Arch Intern Med 161:1989-1996, 2001.
14. Muroi K, Miyahara R, Funasaka K, Furukawa K, Sawada T, Maeda K, *et al.* Comparison of High-Resolution Manometry in Patients Complaining of Dysphagia among Patients with or without Diabetes Mellitus. Digestion. 2021;102(4):554-562.
15. George NS, Rangan V, Geng Z, Khan F, Kichler A, Gabbard S, *et al.* Distribution of Esophageal Motor Disorders in Diabetic Patients With Dysphagia J Clin Gastroenterol. 2017 Nov/Dec;51(10):890-895.
16. Roman S, Marjoux S, Thivolet C, Mion F. Oesophageal function assessed by high-resolution manometry in patients with diabetes and inadequate glycaemic control. Diabet Med. 2014 Nov;31(11):1452-9.
17. Schol J, Wauters L, Dickman R, Drug V, Mulak A, Serra J, *et al.* ESNM Gastroparesis Consensus Group. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. United European Gastroenterol J. 2021 Apr;9(3):287-306. doi: 10.1002/ueg2.12060.
18. Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, Talley NJ. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. Am J Gastroenterol 107:82–88, 2012
19. Talley NJ, Young L, Bytzer P, Hammer J, Leemon M, Jones M, *et al*. Impact of chronic gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus on health-related quality of life. Am J Gastroenterol 96:71-76, 2001
20. Kong MF, Horowitz M, Jones KL, Wishart JM, Harding PE. Natural history of diabetic gastroparesis. Diabetes Care 22:503-507, 1999.
21. Hyett B, Martinez FJ, Gill BM, Mehra S, Lembo A, Kelly CP, *et al.* Delayed radionucleotide gastric emptying studies predict morbidity in diabetics with symptoms of gastroparesis. Gastroenterology 137:445-452, 2009.
22. Gourcerol G, Melchior C, Wuestenberghs F, Desprez C, Prevost G, Grosjean J, *et al.* Delayed gastric emptying as an independent predictor of mortality in gastroparesis. Aliment Pharmacol Ther. 2022 Apr;55(7):867-875. doi: 10.1111/apt.16827. Epub 2022 Feb 20.
23. Jung HK, Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Szarka LA, *et al*. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. Gastroenterology. 2009 Apr;136(4):1225-33. doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.047. Epub 2008 Dec 24.PMID: 19249393.
24. Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, Hasler WL, Lin HC, Maurer AH, *et al*. American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. Am J Gastroenterol. 2008 Mar;103(3):753-63. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01636.x. Epub 2007 Nov 19.PMID: 18028513.

25. Wuestenberghs F, Juge M, Melchior C, Desprez C, Leroi AM, Gourcerol G. Association Between Symptoms, Quality of Life, and Gastric Emptying in Dyspeptic Patients. J Neurogastroenterol Motil. 2019 Oct 30;25(4):534-543.

26. Gourcerol G, Tissier F, Melchior C, Touchais JY, Huet E, Prevost G, *et al.* Impaired fasting pyloric compliance in gastroparesis and the therapeutic response to pyloric dilatation. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Feb;41(4):360-7.

27. Desprez C, Chambaz M, Melchior C, Basile P, Prevost G, Jacques J, *et al.* Assessment of pyloric sphincter distensibility and pressure in patients with diabetic gastroparesis. Neurogastroenterol Motil. 2021 Aug;33(8):e14064.

28. Desprez C, Melchior C, Wuestenberghs F, Zalar A, Jacques J, Leroi AM, *et al*. Pyloric distensibility measurement predicts symptomatic response to intrapyloric botulinum toxin injection. Gastrointest Endosc. 2019 Nov;90(5):754-760.e1.

29. Ye Y, Yin Y, Huh SY, Almansa C, Bennett D, Camilleri M. Epidemiology, Etiology, and Treatment of Gastroparesis: Real-World Evidence From a Large US National Claims Database. Gastroenterology. 2022 Jan;162(1):109-121.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.064. Epub 2021 Oct 6.PMID: 34624355.

30. Calles-Escandón J, Koch KL, Hasler WL, Van Natta ML, Pasricha PJ, Tonascia J, *et al.* NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Glucose sensor-augmented continuous subcutaneous insulin infusion in patients with diabetic gastroparesis: an open-label pilot prospective study. PLoS One. 2018;13(4):e0194759.

31. Vijayvargiya P, Camilleri M, Chedid V, Mandawat A, Erwin PJ, Murad MH. Effects of Promotility Agents on Gastric Emptying and Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 2019 May;156(6):1650-1660.

32. Kessing BF, Smout AJ, Bennink RJ, Kraaijpoel N, Oors JM, Bredenoord AJ. Prucalopride decreases esophageal acid exposure and accelerates gastric emptying in healthy subjects. Neurogastroenterol Motil. 2014 Aug;26(8):1079-86.

33. Carbone F, Van den Houte K, Clevers E, Andrews CN, Papathanasopoulos A, Holvoet L, *et al.* Prucalopride in Gastroparesis: A Randomized Placebo-Controlled Crossover Study. Am J Gastroenterol. 2019 Aug;114(8):1265-1274.

34. Andrews CN, Woo M, Buresi M, Curley M, Gupta M, Tack J, *et al*. Prucalopride in diabetic and connective tissue disease-related gastroparesis: Randomized placebo-controlled crossover pilot trial. Neurogastroenterol Motil. 2021 Jan;33(1):e13958.

35. Kim YJ, Chung WC, Lee SJ. A Meta-Analysis of the Efficacy of Prokinetic Agents against Glycemic Control. Gastroenterol Res Pract. 2019 Sep 9;2019:3014973.

36. Wadhwa V, Gonzalez A, Franco Azar FX, Singh H, Gupta K, Liang H, *et al.* Does a response to botulinum toxin injection predict a future response to peroral pyloric myotomy (POP) in patients with gastroparesis? Endoscopy. In press. doi: 10.1055/a-1986-4292.

37. Arts J, Holvoet L, Caenepeel P, Bisschops R, Sifrim D, Verbeke K, Janssens J, *et al*. Clinical trial: a randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Nov 1;26(9):1251-8.

38. Friedenberg FK, Palit A, Parkman HP, Hanlon A, Nelson DB. Botulinum toxin A for the treatment of delayed gastric emptying. Am J Gastroenterol. 2008 Feb;103(2):416-23.

39. Jacques J, Pagnon L, Hure F, Legros R, Crepin S, Fauchais AL, *et al.* Peroral endoscopic pyloromyotomy is efficacious and safe for refractory gastroparesis: prospective trial with assessment of pyloric function. Endoscopy. 2019 Jan;51(1):40-49.

40. Labonde A, Lades G, Debourdeau A, Ragi O, Lehmann L, Vitton V, *et al*. Gastric peroral endoscopic myotomy in refractory gastroparesis: long-term outcomes and predictive score to improve patient selection. Gastrointest Endosc. 2022 Sep;96(3):500-508.e2.

41. Kamal F, Khan MA, Lee-Smith W, Sharma S, Acharya A, Jowhar D, *et al*. Systematic review with meta-analysis: one-year outcomes of gastric peroral endoscopic myotomy for refractory gastroparesis. Aliment Pharmacol Ther. 2022 Jan;55(2):168-177.

42. Baret F, Jacques J, Pioche M, Albouys J, Vitton V, Vanbiervliet G, *et al*. Evaluation of the safety profile of endoscopic pyloromyotomy by G-POEM: a French multicenter study. Therap Adv Gastroenterol. In press, doi: 10.1177/17562848221122472.

43. Martinek J, Hustak R, Mares J, Vackova Z, Spicak J, Kieslichova E, *et al*. Endoscopic pyloromyotomy for the treatment of severe and refractory gastroparesis: a pilot, randomised, sham-controlled trial. Gut. 2022 Nov;71(11):2170-2178.

44. Ducrotte P, Coffin B, Bonaz B, Fontaine S, Bruley Des Varannes S, Zerbib F, *et al*. Gastric Electrical Stimulation Reduces Refractory Vomiting in a Randomized Crossover Trial. Gastroenterology. 2020 Feb;158(3):506-514.e2.

45. Gourcerol G, Coffin B, Bonaz B, Hanaire H, Bruley Des Varannes S, Zerbib F, *et al*. Impact of Gastric Electrical Stimulation on Economic Burden of Refractory Vomiting: A French Nationwide Multicentre Study. Clin GastroenterolHepatol. 2022 Aug;20(8):1857-1866.e1.

ABRÉVIATIONS

GLP : glucagon like peptide

RGO : reflux gastro-oesophagien

AMM : autorisation de mise sur le marché

G-POEM : pyloromyotomie par voie endoscopique

ECG : électrocardiogramme

5

Les cinq points forts

- Plusieurs médicaments utilisés dans le cadre de la maladie diabétique peuvent induire des troubles de la motricité digestive, dont les analogues du GLP1, les anti-cholinergiques et les opioïdes.
- Le reflux gastro-œsophagien n'est pas plus fréquent au cours du diabète, mais il expose à un risque accru de développer une métaplasie intestinale de Barrett.
- La gastroparésie diabétique peut compromettre l'équilibre du diabète et est associée à une surmortalité.
- La scintigraphie de vidange gastrique, réalisée sur une période de 4 heures, est l'examen indispensable pour le diagnostic de gastroparésie.
- Les prokinétiques stimulent la vidange gastrique, peuvent améliorer les symptômes dyspeptiques et le contrôle de la glycémie.

NOTES

ATELIERS

Pharmacologie et motricité gastrique

Charlotte DESPREZ

Service de Physiologie digestive, Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, 76000 Rouen (France)
charlotte.desprez@chu-rouen.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les hormones et neuromédiateurs impliqués dans la physiologie de la motricité digestive
- Connaître et savoir utiliser les prokinétiques et les inhibiteurs de la motricité
- Connaître les médicaments ayant des effets indésirables sur la motricité

LIEN D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec sa communication

MOTS-CLÉS

Pharmacologie ; Motricité ; Tube digestif

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Les acteurs de la motricité digestive

Les cellules musculaires lisses ne sont pas capables de produire à elles seules l'activité motrice digestive. Comme dans le reste du tube digestif, la région œso-gastrique possède une innervation intrinsèque riche répartie en deux plexus, le plexus myentérique situé entre les deux couches musculaires (plexus d'Auerbach) et le plexus sous-muqueux présent dans la sous-muqueuse (plexus de Meissner). Ces différents plexus s'articulent d'une part avec les cellules musculaires lisses et reçoivent d'autre part des afférences du système nerveux extrinsèque (sympathique et parasympathique) qui vont participer à la régulation de l'activité motrice œso-gastrique (1). La motricité œsophagienne est sous le contrôle direct du centre de la déglutition, situé au niveau du bulbe (swallow pattern generator). Le centre de la déglutition est connecté au cortex frontal, expliquant que la déglutition puisse être déclenchée par la volonté. À l'inverse de l'œsophage, les cellules musculaires lisses gastriques sont unies par des jonctions lâches qui permettent la transmission électrique. Les dépolarisations régulières des cellules de Cajal (ondes lentes de dépolarisation) sont à l'origine de l'activité rythmique synchronisée des cellules musculaires lisses, avec une fréquence maximale d'environ 3 cycles par minute (au niveau gastrique). Ces ondes de dépolarisation existent dans tout l'estomac sauf au niveau de la partie proximale du fundus. Au niveau de la grande courbure du corps gastrique, les cellules interstitielles de Cajal se regroupent afin de former un véritable pacemaker local. Ces cellules interstitielles de Cajal permettent également la liaison essentielle entre les motoneurones, que ceux-ci soient excitateurs ou inhibiteurs, et les cellules musculaires lisses et possèdent ainsi de nombreux récepteurs pour les neuromédiateurs excitateurs et inhibiteurs du système nerveux entérique.

Focus sur la motricité œso-gastrique

a) Motricité œsophagienne : L'onde péristaltique primaire du corps œsophagien est déclenchée par le centre programmateur bulbaire. Les phénomènes électrophysiologiques à l'origine de l'onde péristaltique sont différents selon que l'on considère la couche musculaire lisse circulaire ou longitudinale. Au niveau de la couche circulaire, la stimulation électrique du système nerveux intrinsèque entraîne une absence de réponse contractile due à une hyperpolarisation cellulaire, puis une contraction musculaire après un temps de latence une fois la stimulation stoppée. Ce temps de latence est sous la dépendance des motoneurones inhibiteurs. Au niveau de la couche longitudinale, la stimulation électrique du système nerveux intrinsèque entraîne quant à elle une contraction soutenue et donc un raccourcissement de l'œsophage. La progression de

l'onde péristaltique est due à l'alternance harmonieuse entre les contractions et relaxations des deux couches musculaires. Ce péristaltisme primaire est à différencier du péristaltisme secondaire, qui est indépendant de la déglutition et survient lors d'une distension œsophagienne (épisode de reflux). Enfin, la relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage est due à l'activation des motoneurones inhibiteurs du système nerveux intrinsèque sous la dépendance du nerf vague (1).

b) Motricité gastrique : l'estomac proximal joue un rôle de réservoir, permettant le stockage des aliments et le mélange aux sécrétions gastriques. En période per-prandiale, on observe une relaxation des cellules musculaires lisses fundiques sous l'influence des motoneurones inhibiteurs du système nerveux intrinsèque, activés par la stimulation vagale. Cette relaxation réceptrice entraîne une diminution de la pression afin de permettre le stockage des aliments. Les ondes péristaltiques propagées du corps gastrique vers le pylore entraînent sa fermeture et vont permettre de broyer le bol alimentaire tandis que le fundus et le corps proximal vont assister ce processus *via* un rétablissement progressif du tonus gastrique proximal. La vidange gastrique sera ainsi initiée, en coordination avec le pylore et le duodénum avec une vidange progressive des particules dont la taille est inférieure à 3 mm (2). La fréquence maximale des contractions gastriques est déterminée par les ondes lentes de dépolarisation des cellules de Cajal du pacemaker gastrique (3 ondes lentes par minute). L'activité gastrique à jeun (période inter-prandiale) est caractérisée par le complexe moteur migrant, période cyclique faisant se succéder une phase de quiescence motrice (phase I), une période d'activité contractile irrégulière (phase II), et une période d'activité régulière à la fréquence maximale de 3 contractions par minute (phase III), période qui permet la vidange des particules non digestibles supérieures à 5 mm. Cette activité cyclique est remplacée en période post-prandiale par une activité contractile irrégulière avec également une fréquence maximale de 3 contractions par minute.

Neuromédiateurs et hormones impliqués dans la motricité œso-gastrique

Certains motoneurones du système nerveux entérique stimulent la contraction musculaire lisse, tandis que d'autres stimulent la relaxation musculaire lisse. Les motoneurones entériques excitateurs ont pour principaux neuromédiateurs l'**acétylcholine**, la substance P et les tachynines. Ils sont prédominants au niveau du tube digestif, sauf au niveau du sphincter inférieur de l'œsophage. Les motoneurones entériques inhibiteurs ont pour principaux médiateurs le **monoxyde d'azote** et le vasoactive intestinal peptide. La modulation des neurones du système nerveux entérique par le système nerveux parasympathique (branches du nerf vague) est essentiellement activatrice par l'intermédiaire des récepteurs nicotiniques à l'**acétylcholine**. Au contraire, les fibres sympathiques postganglionnaires en provenance du ganglion cœliaque ont plutôt un effet inhibiteur sur les motoneurones entériques, *via* les récepteurs *alpha* et *beta* à la **noradrénaline**. La **dopamine** est une catécholamine et posséderait un effet direct myorelaxant *via* l'activation des récepteurs musculaires D2 présents au niveau du sphincter inférieur de l'œsophage et de l'estomac, mais également un effet indirect *via* une inhibition de la libération d'acétylcholine par les motoneurones intrinsèques, résultant également en une diminution de la motricité (3). Enfin, la **sérotonine** joue un rôle excitateur sur la contraction musculaire lisse si elle se fixe sur les récepteurs 5HT-2 et 5HT-4, tandis qu'elle jouerait un rôle plutôt inhibiteur lorsqu'elle se fixe sur les récepteurs 5HT-1 et 5HT-3, avec un effet global plutôt activateur sur la motricité digestive. Elle semble également impliquée dans la boucle réflexe responsable des relaxations transitoires du sphincter inférieur de l'œsophage (4).

De nombreuses hormones sont également impliquées dans la régulation de la motricité œso-gastrique. En période inter-prandiale, la **motiline**, dont la sécrétion est sous le contrôle des cellules endocriniennes duodénales, stimule l'apparition du complexe moteur migrant. La **ghréline**, hormone orexigène sécrétée par l'estomac, stimule la vidange gastrique (1). La **cholécystokinine** (CCK), hormone duodénale dont le principal rôle est la stimulation de la sécrétion enzymatique du pancréas exocrine et la vidange vésiculaire, possède également un effet inhibiteur sur la vidange gastrique, de même que le **GLP-1** et le **peptide YY**.

Applications thérapeutiques

Prokinétiques

Plusieurs substances pharmacologiques stimulent la motricité digestive et sont donc connues sous le nom de prokinétiques. Leur mécanisme d'action est variable, pouvant intervenir sur la régulation nerveuse ou hormonale de l'activité musculaire lisse du tube digestif (5).

Le **métoclopramide** est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2 et également un agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT-4, avec pour conséquence une action facilitatrice sur la motricité digestive. Par ailleurs, il possède un effet central par son action sur le centre du vomissement, situé dans le plancher du IVe ventricule, en bloquant les récepteurs dopaminergiques à ce niveau. L'ensemble de ses effets centraux et périphériques permet donc au métoclopramide d'entraîner une augmentation de l'amplitude des contractions péristaltiques de l'œsophage, d'augmenter le tonus de repos du sphincter inférieur de l'œsophage, mais également d'accélérer la vidange gastrique. En revanche, comme cette molécule franchit la barrière hémato-encéphalique, ses effets indésirables sont principalement centraux avec la possible survenue d'un syndrome extra-pyramidal, pouvant aller jusqu'à la dyskinésie (6).

La **dompéridone** possèderait une action principalement périphérique étant donné qu'elle ne peut pas passer la barrière hémato-encéphalique. Celle-ci s'exercerait principalement par une antagonisation des récepteurs dopaminergiques D2 avec une accélération de la vidange gastrique secondaire, mais son mécanisme d'action précis est encore mal connu. Elle aurait comme le métoclopramide un effet central sur le centre du vomissement, qui est dépourvu de barrière hémato-encéphalique à ce niveau. Son principal effet secondaire est un effet sur la conduction électrique cardiaque, avec un allongement possible de l'intervalle QT sur l'ECG, nécessitant en principe la réalisation d'un électrocardiogramme avant l'initiation du traitement, notamment en cas d'administration concomitante

d'autres traitements à risque, comme les antiarythmiques ou les hypokaliémiants. Des données rassurantes sur l'utilisation de la dompéridone à la posologie habituelle afin d'obtenir un effet prokinétique ont été publiées récemment (7).

L'**érythromycine** est un antibiotique dont la structure moléculaire est très proche de la motiline, permettant d'expliquer son mécanisme d'action. Les récepteurs à la motiline présents au niveau des cellules musculaires du tractus digestif sont capables d'accepter l'érythromycine. L'érythromycine stimule l'apparition de phases III antro-duodénales du complexe moteur migrant, permettant d'accélérer la vidange gastrique. Elle peut cependant augmenter le tonus fundique et aggraver un trouble de l'accommodation déjà présent. Ce traitement est plus efficace par voie intraveineuse que par voie orale sur les symptômes de gastroparésie, et se heurte au phénomène de tachyphylaxie lors de son utilisation sur le long terme. Enfin, l'érythromycine est un puissant inhibiteur du cytochrome P450 3A4 et est donc à risque d'interactions médicamenteuses et d'allongement du QT, pouvant nécessiter également la réalisation d'un électrocardiogramme avant l'initiation du traitement (8).

D'autres agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT-4 ont été développés à visée prokinétique, comme la **cisapride** et le **tegaserod**, mais retirés du marché en raison de l'apparition d'effets indésirables graves comme des troubles du rythme cardiaque. Le **prucalopride** est un agoniste spécifique des récepteurs 5HT4, et est dépourvu d'effet sur le tissu nodal. Il est commercialisé en France (mais non remboursé) pour le traitement de la constipation chronique. Il possède également un effet stimulant démontré sur la vidange gastrique chez les volontaires sains (9). Son efficacité symptomatique chez les patients atteints de gastroparésie reste cependant encore à démontrer (10,11).

La **relamoreline** est un agoniste des récepteurs de la ghréline qui a également été étudiée chez des patients atteints de gastroparésie, avec une accélération significative de la vidange gastrique et une augmentation de la motricité gastrique antrale après traitement dans des études de phase II (12), les études de phase III sont en cours.

Enfin, les agents cholinergiques comme la **néostigmine** et la **pyridostigmine** ont une action indirecte par l'inhibition de l'acétylcholinestérase, entraînant donc une accumulation d'acétylcholine dans l'environnement immédiat des récepteurs muscariniques et nicotiniques de la fibre musculaire lisse, expliquant leur mécanisme prokinétique, mais également leurs effets indésirables. Ces traitements sont ainsi à risque de bradycardie et leur efficacité reste incertaine, notamment chez les patients atteints de gastroparésie (12,13).

Inhibiteurs de la motricité

Différentes substances pharmacologiques peuvent diminuer la motricité du tube digestif, mais assez peu d'entre eux ont été étudiés afin de diminuer la motricité œso-gastrique. La contractilité des cellules musculaires lisses peut être réduite par les **bloqueurs des canaux calciques**, en diminuant l'entrée de calcium dans la cellule musculaire lisse. La nifedipine a ainsi pu être testée chez les patients atteints de troubles moteurs œsophagiens, avec une diminution du tonus du sphincter inférieur de l'œsophage et une diminution de l'activité contractile œsophagienne, sans influence sur la vidange gastrique (14). La régulation nerveuse de la motricité œso-gastrique peut également être une cible pharmacologique. Ainsi, les médicaments donneurs de monoxyde d'azote, comme les **dérivés nitrés** diminuent la contractilité musculaire, notamment au niveau de l'œsophage, et peuvent améliorer modérément les douleurs rétrosternales présentes en cas de spasmes œsophagiens distaux (14). Plus récemment, les **inhibiteurs de la phosphodiestérase-5**, qui bloquent la dégradation du monoxyde d'azote, ont été testés dans le cadre des troubles moteurs œsophagiens avec une amélioration des symptômes de dysphagie (14). D'autres études sont cependant encore nécessaires afin de démontrer l'efficacité de ces traitements.

Les **anticholinergiques** pourraient également avoir un intérêt dans le traitement des troubles moteurs œsophagiens primaires comme l'œsophage hypercontractile ou encore les spasmes œsophagiens distaux (15). Enfin, le **baclofène** présente un effet inhibiteur sur les relaxations transitoires du sphincter inférieur de l'œsophage, principalement *via* une élévation du tonus du sphincter inférieur de l'œsophage (16). Il pourrait être prescrit en cas d'échec des inhibiteurs de la pompe à protons chez les patients présentant un reflux gastro-œsophagien avec prédominance clinique de régurgitations (17).

Médicaments avec des effets secondaires sur la motricité œso-gastrique

L'impact des **morphiniques** sur la motricité œso-gastrique est bien prouvée dans la littérature (18). Les récepteurs aux opiacés sont en effet présents en abondance au sein du système nerveux entérique. L'activation de ces récepteurs entraîne une suppression de l'excitabilité des motoneurones entériques inhibiteurs, entraînant des contractions de grande amplitude simultanées au niveau du corps œsophagien. Par ailleurs, les opiacés entraient également une activité contractile tonique non contrôlée de la musculature lisse notamment au niveau du sphincter inférieur de l'œsophage et du pylore, pouvant être potentiellement en cause en cas de dysphagie ou de ralentissement de la vidange gastrique (19). La plupart des **médicaments à effet anticholinergique** entraînent une diminution de l'activité contractile musculaire lisse avec notamment une diminution du péristaltisme du corps œsophagien (20), mais également du tonus du sphincter inférieur de l'œsophage (21). Les anticholinergiques pourraient également entraîner à une diminution de l'activité motrice antrale et donc un ralentissement de la vidange gastrique (22).

Enfin, il a pu être démontré que l'administration d'**analogues du GLP-1** inhibait la vidange gastrique, expliquant la recherche systématique d'une cause médicamenteuse en cas de suspicion de gastroparésie, notamment chez les patients diabétiques (23,24).

Références bibliographiques

1. S. Roman, F. Mion, Données fondamentales sur la physiologie de la motricité digestive, EMC Gastroentérologie, [9-000-A-10] - Doi : 10.1016/S1155-1968(09)49512-9.
2. Camilleri M, Sanders KM. Gastroparesis. Gastroenterology 2022;162(1):68-87.e1.
3. Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, Crema F, Corazza GR, De Ponti F. Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. Aliment Pharmacol Ther 2004;19(4):379-90.

4. Rouzade ML, Fioramonti J, Bueno L. [Role of 5-HT3 receptors in the control by cholecystokinin of transient relaxations of the inferior esophageal sphincter in dogs]. Gastroenterol Clin Biol. 1996;20(6-7):575-80.

5. Gilles Bommelaer, Michel Dapoigny, Motricité digestive : pharmacologie et méthodes d'exploration. EMC Gastroentérologie 1999, 9-008-A-10.

6. Al-Saffar A, Lennernäs H, Hellström PM. Gastroparesis, metoclopramide, and tardive dyskinesia: Risk revisited. Neurogastroenterol Motil 2019;31(11):e13617.

7. Field J, Wasilewski M, Bhuta R, Malik Z, Cooper J, Parkman HP, *et al.* Effect of Chronic Domperidone Use on QT Interval: A Large Single Center Study. J Clin Gastroenterol. 2019;53(9):648-52.

8. Yoon SB, Choi MG, Lim CH, Kim JS, Cho YK, Park JM, *et al.* The effect of exenatide and erythromycin on postprandial symptoms and their relation to gastric functions. Digestion. 2012;85(3):211-8.

9. Kessing BF, Smout AJPM, Bennink RJ, Kraaijpoel N, Oors JM, Bredenoord AJ. Prucalopride decreases esophageal acid exposure and accelerates gastric emptying in healthy subjects. Neurogastroenterol Motil. 2014;26(8):1079-86.

10. Carbone F, Van den Houte K, Clevers E, Andrews CN, Papathanasopoulos A, Holvoet L, *et al.* Prucalopride in Gastroparesis: A Randomized Placebo-Controlled Crossover Study. Am J Gastroenterol. 2019;114(8):1265-74.

11. Andrews CN, Woo M, Buresi M, Curley M, Gupta M, Tack J, *et al.* Prucalopride in diabetic and connective tissue disease-related gastroparesis: Randomized placebo-controlled crossover pilot trial. Neurogastroenterol Motil. 2021;33(1):e13958.

12. Camilleri M, Atieh J. New Developments in Prokinetic Therapy for Gastric Motility Disorders. Front Pharmacol. 2021;12:711500.

13. Pasha SF, Lunsford TN, Lennon VA. Autoimmune gastrointestinal dysmotility treated successfully with pyridostigmine. Gastroenterology. 2006;131(5):1592-6.

14. Roman S, Kahrilas PJ. Management of Spastic Disorders of the Esophagus. Gastroenterology clinics of North America. 2013;42(1):27.

15. Babaei A, Shad S, Massey BT. Esophageal hypercontractility is abolished by cholinergic blockade. Neurogastroenterol Motil. 2021;33(8):e14017.

16. Hung JS, Yi CH, Liu TT, Lei WY, Wong MW, Chen CL. Effects of GABA-B agonist baclofen on esophageal motility: Studies using high-resolution manometry. Neurogastroenterol Motil. 2019;31(12):e13716.

17. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE, CGIT GERD Consensus Conference Participants. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(5):984-994.e1.

18. Patel D, Callaway J, Vaezi M. Opioid-Induced Foregut Dysfunction. Am J Gastroenterol. 2019;114(11):1716-25.

19. Camilleri M, Sanders KM. Opiates, the Pylorus, and Gastroparesis. Gastroenterology. 2020;159(2):414-21.

20. Moosavi S, Woo M, Jacob DA, Pradhan S, Wilsack L, Buresi M, *et al.* Anticholinergic, anti-depressant and other medication use is associated with clinically relevant oesophageal manometric abnormalities. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51(11):1130-8.

21. Pehl, Wendl, Kaess, Pfeiffer. Effects of two anticholinergic drugs, trospium chloride and biperiden, on motility and evoked potentials of the oesophagus. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 1998;12(10):979-84.

22. Parkman H, Trate D, Knight L, Brown K, Maurer A, Fisher R. Cholinergic effects on human gastric motility. Gut. 1999;45(3):346-54.

23. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. Dig Dis Sci. 1993;38(4):665-73.

24. Quast DR, Schenker N, Menge BA, Nauck MA, Kapitza C, Meier JJ. Effects of Lixisenatide Versus Liraglutide (Short- and Long-Acting GLP-1 Receptor Agonists) on Esophageal and Gastric Function in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2020;43(9):2137-2145.

ABRÉVIATIONS

CCK : Cholécystokinine

GLP-1 : Glucagon-like peptide 1

5

Les cinq points forts

- L'acétylcholine est un neurotransmetteur activateur de la motricité digestive, tandis que le monoxyde d'azote et la dopamine sont plutôt inhibiteurs.
- La ghréline et la motiline sont les principales hormones stimulant la motricité gastrique.
- Les principaux agents pharmacologiques stimulant la motricité œsogastrique sont les antagonistes dopaminergiques, l'érythromycine et le prucalopride.
- Les principaux inhibiteurs de la motricité sont les bloqueurs des canaux calciques, les dérivés nitrés et les inhibiteurs de la phosphodiestérase-5.
- Les opiacés, les anticholinergiques et les analogues du GLP-1 sont les principaux médicaments avec un effet secondaire inhibiteur sur la motricité œso-gastrique.

Parasites du tube digestif : tous pathogènes ?

Laurent BEAUGERIE

Sorbonne Université, Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Service de gastro-entérologie et nutrition, 184 rue du faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris CEDEX 12 (France)

laurent.beaugerie@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les principaux parasites à potentiel pathogène et leur épidémiologie
- Savoir prescrire les examens complémentaires
- Savoir affirmer leur responsabilité selon le contexte clinique
- Connaître les traitements adaptés au parasite et à l'hôte

LIENS D'INTÉRÊT DES 3 DERNIÈRES ANNÉES

Conseil, boards et activité d'enseignement : BMS, Janssen, Nordic Pharma, Takeda, Viatris.
Soutien à la recherche : Biogen, Celltrion, Ferring, Takeda, Viatris

MOTS-CLÉS

Anisakis – Anguillulose – Blastocystis hominis

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

La parasitologie du tube digestif a connu des évolutions importantes ces dix dernières années, avec l'émergence de l'anisakidose, une détection facilitée des protozooses grâce aux PCR mutliplex, et une meilleure connaissance du rôle pathogène ou non de *Blastocystis hominis* selon le contexte clinique.

L'anisakidose : une parasitose émergente que les gastro-entérologues doivent connaître et faire connaître

Le portage des larves du parasite (essentiellement *Anisakis* spp. dans nos régions, et peu ou pas *Pseudoterranova* spp.) dans les poissons marins a été multiplié par 280 ces cinquante dernières années, en particulier en Atlantique Nord-Est, pour atteindre le chiffre moyen de plus d'une larve par poisson (1). À peu près tous les poissons peuvent être infectés (sauf les poissons d'élevage). Les seiches et calamars peuvent l'être aussi. S'il n'y a pas congélation préalable du poisson (une semaine dans un congélateur domestique, 24 heures dans un congélateur professionnel), tous les plats suivants sont à risque : tartares, poissons mi-cuits, sushis, sashimis, ceviches, rollmops, harengs saur, poutargue, anchois marinés au vinaigre (sauf conserves), saumon sauvage gravlax.

La forme gastrique est de diagnostic facile (2). Des douleurs épigastriques intenses et permanentes dans les 3 heures suivant le repas amènent souvent le patient au service d'accueil des urgences. La biologie est normale ou à peine modifiée (CRP et éosinophiles). Si un scanner est fait, il montre un épaississement franc de tout ou partie de l'estomac, et souvent une inflammation péri-gastrique. Si une endoscopie est faite, elle peut être normale, montrer des lésions muqueuses minimes (sites de pénétration des larves), ou la présence d'une à plusieurs larves (libres dans la lumière ou à moitié lovées dans la paroi gastrique), qu'il faut enlever ou extraire avec une pince à biopsies, et envoyer au laboratoire de parasitologie pour identification. L'intérêt de l'albendazole n'est pas démontré. Les larves meurent en quelques heures et les douleurs qui peuvent relever d'antalgiques de niveau 2 s'estompent plus lentement. L'anamnèse et la morphologie (TDM et/ou endoscopie) aboutissent à une quasi certitude diagnostique, qui peut être encore renforcée encore par une positivation ou une élévation des anticorps IgG anti *Anisakis simplex* dans les 2 mois qui suivent la période douloureuse initiale.

Dans l'expérience de l'équipe de Saint-Antoine sensibilisée à cette parasitose depuis quelques années, les formes intestinales de la parasitose sont fréquentes. Il s'agit d'un tableau douloureux abdominal à tonalité obstructive apparaissant dans les 1 à 5 jours suivant l'ingestion des larves. Une élévation de la CRP et une hyperéosinophilie sont possibles. Au scanner, on note un à plusieurs épaississements segmentaires relativement courts et asymétriques du jéjunum ou plus souvent de l'iléon, mais en général pas de la dernière anse grêle, ce qui différentie ce tableau des formes habituelles d'iléites bactériennes. En cas d'occlusion, une cure d'albendazole peut être discutée pour accélérer la mort des larves. Si l'occlusion ne se lève pas médicalement, une résection chirurgicale des lésions peut s'avérer nécessaire. À l'examen histologique de la pièce opératoire, le parasite est parfois identifié en coupe, mais on parlera de granulomes éosinophiles quand les parasites morts ont déjà été digérés par les phagocytes.

Certains patients développent une allergie, parfois sévère, aux protéines du parasite. Il s'agit alors d'une allergie aux protéines du parasite du poisson, pas aux poissons en général, ce qui peut être confirmé par un taux significatif dans le sang d'IgE anti-*Anisakis simplex* alors que les IgE anti-poissons (anti-maquereau par exemple) sont indétectables. Les épisodes allergiques suivent l'ingestion de poisson infecté, cru et non préalablement congelé bien sûr, mais aussi pour certains auteurs de poisson cuit, la cuisson ne dénaturant pas suffisamment les protéines allergènes. Ceci conduit les allergologues à déconseiller la consommation de tous les poissons potentiellement infectés (c'est-à-dire tous sauf les poissons d'élevage) pour éviter la survenue de nouveaux épisodes allergiques, en particulier lorsque les premiers épisodes ont été sévères.

L'incidence croissante de l'anisakidose (liée à la conjonction de nouvelles habitudes alimentaires et d'un parasitisme accru des poisson marins) échappe complètement aux radars de la veille sanitaire française. Il faut sensibiliser les urgentistes et les chirurgiens qui ne connaissent pas encore bien cette parasitose, et utiliser le code PMSI spécifique de l'anisakidose au terme des séjours hospitaliers (B81.0 dans la CIM 10).

Il existe une prévention 100 % efficace de la parasitose à travers la congélation préalable des poissons destinés à être consommés autrement qu'après une cuisson complète. Cette congélation est obligatoire pour les professionnels (règlementation européenne de 2004), mais peu respectée, en particulier par certains restaurateurs, qui estiment que la congélation (plus que la surgélation) altère la texture et la consistance de leurs mets.

La « tæniase du poisson » (*Diphyllobothrium latum* ou bothriocéphale), encore endémique dans des lacs de Suisse et de Savoie, est devenue très rare en France (moins de 100 cas par an). Elle complique l'ingestion de poissons de lacs crus ou insuffisamment cuits. Elle est habituellement peu ou pas symptomatique mais peut se compliquer rarement d'une carence en vitamine B12. Le diagnostic est fait par détection des œufs dans les selles. Le traitement se fait par niclosamide ou praziquantel. La parasitose peut être prévenue par une congélation domestique préalable d'au moins 24 heures ou une cuisson complète du poisson (pas de couleur rosée à l'arête).

Ténia du bœuf stable, ascaris en baisse, ténia du porc éradiqué en France

Malgré les contrôles sanitaires de la viande, il y a toujours plus de 30 000 cas de tæniase du bœuf (*Taenia saginata*) en France chaque année. Seule la congélation préalable (une semaine en congélateur domestique) prévient la contamination potentielle par consommation de toute viande de bœuf non complètement cuite (brune) à cœur, en particulier bleue ou tartare. Les symptômes vont du portage sain à l'inconfort digestif, en passant par des manifestations générales d'imputabilité plus incertaine (boulimie, perte de poids, troubles de l'humeur). L'hyperéosinophilie est surtout présente à la phase d'invasion, avant l'expulsion des anneaux. Le ténia vit en moyenne 2-3 ans, au pire 35 ans. Le diagnostic est fait à partir de la description des anneaux, de l'identification parasitologique d'un anneau transmis au laboratoire, d'un scotch-test (œufs). La PCR nématode n'est pas très performante, car si la selle n'est pas homogénéisée, elle peut être faussement négative si l'échantillon ne contient pas d'œufs. Le traitement par niclosamide ou praziquantel est simple et efficace.

L'ascaridiose est de moins en moins fréquente. Lorsque les vers adultes sont uniques ou peu nombreux, il n'y a en général pas de symptômes après une hyperéosinophilie transitoire. Le diagnostic est évoqué lorsqu'un ver adulte est expulsé. Il est confirmé par un examen parasitologique des selles (œufs). Le flubendazole et l'albendazole sont très efficaces.

Le ténia du porc (*Taenia solium*) est maintenant éradiqué en France après avoir été endémique à la Réunion jusque dans les années 1990. Il existe deux formes cliniques importées de la parasitose. La première fait suite à la consommation de viande de porc infectée (dite ladre) insuffisamment cuite. Le tableau est bénin et comparable à la tæniase du bœuf. En revanche, la cysticercose larvaire disséminée est redoutable. Elle complique l'ingestion en zone d'endémie d'aliments contaminées par les œufs des déjections humaines, ou plus rarement par un phénomène d'auto-infestation d'un malade atteint de tæniase digestive. Le traitement repose sur l'albendazole ou le praziquantel, en association avec une corticothérapie dans les cysticercoses cérébrales.

Toujours chercher et traiter une anguillulose latente avant d'initier un traitement corticoïdes/ biologique chez les personnes ayant vécu en zone d'endémie

La strongyloïdose ou anguillulose est endémique dans les régions tropicales (pour la France : Antilles, Réunion et Guyane), particulièrement en Afrique subsaharienne, Amérique du Sud, Asie du Sud-Est. Elle est aussi présente dans le Sud-Est des États-Unis, en Espagne et en Italie. La contamination se fait par pénétration active des larves dans la peau des pieds nus au contact d'un sol humide. L'invasion est souvent silencieuse ou marquée par des lésions urticariennes ou un syndrome de Löffler. Les décennies qui suivent (jusqu'à 40 ans) sont marquées par une auto-ré-infestation

chronique le plus souvent asymptomatique ou pauci-symptomatique (douleurs épigastriques, tendance à la diarrhée), le plus souvent associée à une hyperéosinophilie fluctuante. Une anguillulose maligne disséminée et souvent fatale peut survenir au moment de l'initiation d'une corticothérapie systémique ou d'un traitement fortement immunosuppresseur. Il faut donc chercher une anguillulose latente chez toute personne ayant vécu en zone d'endémie et chez laquelle on s'apprête à débuter un traitement immunosuppresseur. Les deux tests recommandés par l'HAS en 2017 (3) sont la sérologie ELISA et l'examen parasitologique des selles classique, puis par extraction de Baermann, sur 3 jours. La PCR, non mentionnée par l'HAS, n'est pas très performante. En cas de positivité de l'un de ces tests, il faut prescrire une dose unique d'ivermectine per os (200 µg/kg), habituellement bien tolérée et efficace (négativation de l'examen parasitologique, disparition de l'hyper-éosinophilie).

Diagnostic des protozooses au cours des diarrhées aiguës, prolongées, voire chroniques : le triomphe des PCR multiplex

La durée d'évolution sans traitement des diarrhées virales n'excède pas en général quelques jours, celle des diarrhées bactériennes peut dépasser une à deux semaines, mais certaines protozooses (giardiose, amoebose) peuvent causer une diarrhée fluctuante de plusieurs mois. Il est donc indiqué de chercher à exclure la présence d'une protozoose lorsqu'on explore par tests fécaux une diarrhée aiguë (qui ne se résout pas en 3 à 5 jours), une diarrhée prolongée (14 jours à un mois), ou une diarrhée chroniques (> un mois). Les tests moléculaires (PCR) sont ici très performants car ils sont très sensibles et spécifiques (4). Ils sont supérieurs à l'examen parasitologique des selles, qu'il faut répéter deux fois, qui peut être faussement négatif (en cas d'excrétion faible ou intermittente des protozoaires), qui ne détecte pas la cryptopsoridiose (technique spécifique) et qui ne peut pas faire la distinction entre les formes kystiques *d'Entameoba histolytica* et d'*Entamoeba dispar*, dix fois plus fréquente dans le monde entier. Les PCR multiplex du commerce incluent en général la recherche de deux protozooses ubiquitaires (giardiose, cryptosporidiose), une protozoose ubiquitaire très faiblement endémique en France (amoebose), et une protozoose essentiellement importée, contractée sur place en zone tropicale ou après consommation de fruits ou légumes crus importés (5) (cyclosporose).

Blastoscystis hominis (BH), vrai commensal et vrai pathogène à la fois !

Des travaux de recherche solides clarifient enfin le rôle pathogène ou non de BH. D'une part, les PCR systématiques chez les candidats donneurs à la transplantation fécale montrent qu'un tiers environ des individus de la population générale sont porteurs sains du protozoaire, et que les receveurs de transplants contenant le parasite ne développent pas de diarrhée (6). Un travail de Louvain suggère même que la présence de BH serait un signe de bonne biodiversité, avec une prévalence réduite du protozoaire en cas de dysbiose des MICI (7). En pratique, ces faits invitent à ne pas tenter d'éradiquer BH chez les porteurs asymptomatiques.

En cas de diarrhée aiguë de l'enfant et de l'adulte, deux essais avec tirage au sort *versus* placebo ont évalué l'impact du métronidazole [1,5 g/jour 10 jours, (8)] ou de la nitazoxanide (9) chez des patients chez lesquels BH était le seul pathogène identifié par des méthodes microbiologiques conventionnelles. Dans les deux essais, le produit actif a eu des résultats très supérieurs au placebo, avec une bonne corrélation entre la réponse clinique et la négativation de l'examen des selles. Il est donc licite dans ce contexte précis de proposer à nos patients une cure de métronidazole (la nitazoxanide n'est precrite qu'en ATU).

Pourquoi BH est-il chez certains patients un commensal avéré et chez d'autres un pathogène probable ? Cela peut tenir aux sous-types (avec traits pathogènes ou non) du parasite qui seront peut-être mieux démembrés dans les années à venir, ou à des éléments de terrain. En attendant se pose la question de savoir quoi faire chez une personne atteinte de forme sévère de troubles fonctionnels (calprotectine fécale, biologie sanguine et examens morphologiques normaux) très anciens, avec découverte du protozoaire dans les selles. En l'absence d'évidence, j'ai tendance personnellement à ne rien faire en cas de PCR isolément positive, mais quand même tester la réponse clinique au métronidazole lorsque les parasites sont nombreux en recherche conventionnelle.

Il n'y pas d'éléments de preuve solides pour le caractère pathogène de *Dientamoeba fragilis*, quel que soit le contexte clinique

À ce jour, il n'y a aucun élément de preuve robuste du caractère pathogène de ce protozoaire (10), au point que la recherche de ce parasite ne fait pas partie de l'enquête microbiologique fécale systématique des candidats donneurs à la transplantation du microbiote fécal dans certains pays.

Références

1. Fiorenza EA, Wendt CA, Dobkowski KA, King TL, Pappaionou M, Rabinowitz P, *et al.* It's a wormy world: Meta-analysis reveals several decades of change in the global abundance of the parasitic nematodes Anisakis spp. and Pseudoterranova spp. in marine fishes and invertebrates. Glob Change Biol. 2020 May;26(5):2854–66.
2. Hochberg NS, Hamer DH. Anisakidosis: Perils of the deep. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2010 Oct 1;51(7):806–12.
3. HAS. Avril 2017. Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic de la strongyloïdose.
4. McAuliffe GN, Anderson TP, Stevens M, Adams J, Coleman R, Mahagamasekera P, *et al.* Systematic application of multiplex PCR enhances the detection of bacteria, parasites, and viruses in stool samples. J Infect. 2013 Aug;67(2):122–9.

5. Herwaldt BL, Ackers ML. An outbreak in 1996 of cyclosporiasis associated with imported raspberries. The Cyclospora Working Group. N Engl J Med. 1997 May 29;336(22):1548–56.

6. Mehta N, Wang T, Friedman-Moraco RJ, Carpentieri C, Mehta AK, Rouphael N, *et al.* Fecal Microbiota Transplantation Donor Screening Updates and Research Gaps for Solid Organ Transplant Recipients. J Clin Microbiol. 2022 Feb 16;60(2):e0016121.

7. Tito RY, Chaffron S, Caenepeel C, Lima-Mendez G, Wang J, Vieira-Silva S, *et al.* Population-level analysis of Blastocystis subtype prevalence and variation in the human gut microbiota. Gut. 2019 Jul;68(7):1180–9.

8. Nigro L, Larocca L, Massarelli L, Patamia I, Minniti S, Palermo F, *et al.* A placebo-controlled treatment trial of Blastocystis hominis infection with metronidazole. J Travel Med. 2003 Apr;10(2):128–30.

9. Rossignol JF, Kabil SM, Said M, Samir H, Younis AM. Effect of nitazoxanide in persistent diarrhea and enteritis associated with Blastocystis hominis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. 2005 Oct;3(10):987–91.

10. Wong ZW, Faulder K, Robinson JL. Does Dientamoeba fragilis cause diarrhea? A systematic review. Parasitol Res. 2018 Apr;117(4):971–80.

ABRÉVIATIONS

BH : *Blastocystis hominis*

5

Les cinq points forts

- L'anisakidose est de plus en plus fréquente. La forme iléale occlusive est méconnue des urgentistes et des chirurgiens. Le diagnostic est suspecté par l'anamnèse et les examens morphologiques, confirmé par l'évolution sérologique.
- Chez les patients ayant vécu en zone d'endémie de l'anguillulose, il faut prescrire une sérologie ELISA et un examen parasitologique des selles avant d'initier une corticothérapie systémique, un traitement immuno suppresseur ou une biothérapie : un traitement par ivermectine est indiqué en cas de positivité.
- En cas de diarrhée prolongée, les PCR multiplex dans les selles peuvent être utiles pour détecter les protozooses ubiquitaires (giardiose, cryptosporidiose) ou importées (amoebose, cyclosporose).
- Jusqu'à un tiers des individus de la population générale sont porteurs sains de *Blastocystis hominis* lorsque la protozoose est recherchée par PCR.
- Chez les porteurs de *Blastocystis hominis*, une cure de métronidazole n'est justifiée que dans le contexte de diarrhée aiguë sans autre pathogène identifié.

Situations particulières dans les MICI : grossesse et cancers

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les traitements autorisés pendant la grossesse
- Connaître les effets secondaires des traitements sur la grossesse et le fœtus
- Connaître les traitements autorisés en cas d'antécédent de cancer ou de cancer évolutif
- Connaître la surveillance des patients pris en charge pour cancer
- Savoir gérer la reprise ou la poursuite des traitements

Situations particulières dans les MICI : grossesse

Maria NACHURY

Service des maladies de l'appareil digestif, hôpital Claude Huriez, Université Lille 2, Lille
1 rue Michel Polonovski - 59000 Lille

maria.nachury@chu-lille.fr

LIENS D'INTÉRÊT

Abbvie, Amgen, Arena, CTMA, Celltrion, Ferring, Fresenius-Kabi, Janssen, Mayoli-Spindler, MSD, Pfizer, Takeda, Viatris

MOTS-CLÉS

Grossesse, MICI

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

L'accompagnement médical d'un désir d'enfant chez les patientes atteintes de MICI est une situation fréquente. Une bonne connaissance des traitements utilisables avant, pendant et après la grossesse est nécessaire, par le gastro-entérologue et par les patientes.

Chez les patientes atteintes d'une MICI, les risques de complications obstétricales sont plus élevés que dans la population générale, en particulier l'accouchement prématuré ou le faible poids de naissance. Ces évènements sont associés à l'activité inflammatoire de la maladie au moment de la conception et la survenue de poussée(s) au cours de la grossesse (1).

Il est donc indispensable d'informer les patientes sur l'intérêt d'obtenir la rémission de la maladie avant la conception et de ne pas arrêter les traitements par excès de précaution avant la conception ou en tout début de grossesse.

Peut-on poursuivre les traitements de la MICI pendant la grossesse ?

Le seul traitement formellement contre-indiqué pendant la conception et la grossesse est le méthotrexate en raison du risque tératogène. Les fluoroquinolones doivent être évitées au 1er trimestre en raison d'un risque ostéo-articulaire (pour des expositions prolongées). Les thiopurines sont sans risque et peuvent être poursuivies de la conception à l'accouchement.

Les biothérapies traversent la barrière placentaire à partir du troisième trimestre, c'est pour cela qu'il a été suggéré de les suspendre au 3e (voire au 2e) trimestre de la grossesse. Néanmoins, il a été montré que l'interruption des anti-TNF au 3e trimestre était associée à un risque important de rechute de la MICI alors que sa poursuite n'augmentait pas les taux d'infections maternelles pendant la grossesse ou du nouveau-né pendant la première année de vie. Ces données suggèrent que le traitement par anti-TNF ne devrait être interrompu au 3e trimestre que chez des patientes très sélectionnées avec un risque faible de rechute et bien informées du risque encouru (2).

Concernant les autres biothérapies (ustekinumab, vedolizumab), le recul est plus faible mais les données publiées ne retrouvent pas de signal négatif ni pour la mère, ni pour le fœtus. Leur poursuite pendant la grossesse doit cependant faire l'objet d'une évaluation au cas par cas.

Peut-on poursuivre les traitements de la MICI pendant l'allaitement ?

Les traitements contre-indiqués pendant l'allaitement sont le métronidazole, les quinolones et le méthotrexate. Tous les autres traitements peuvent être poursuivis. Le passage des biothérapies dans le lait maternel est inférieur à 1 % de la concentration dans le sérum maternel et il n'y a pas d'augmentation du risque d'infection chez le nouveau-né en cas d'allaitement par une mère traitée par biothérapie.

Quand reprendre les traitements après l'accouchement ?

Le risque de poussée de la MICI en post-partum est élevé surtout chez les patientes ayant interrompu leur traitement ou ayant présenté une poussée pendant la grossesse. La surveillance doit donc être rapprochée et les traitements repris dès que possible s'ils avaient été arrêtés au troisième trimestre.

Comment traiter une poussée de MICI chez une femme enceinte ?

Le méthotrexate et les antibiotiques de type fluoroquinolones (au premier trimestre) sont contre-indiqués. Les corticoïdes peuvent être prescrits, mais il faut éviter leur utilisation prolongée car des données récentes suggèrent qu'ils augmentent le risque de complications obstétricales.

Du fait d'un délai d'action retardé et du risque de réaction immuno-allergique, l'introduction d'une thiopurine n'est pas recommandée.

Les données rassurantes quant à l'utilisation des anti-TNF pendant la grossesse poussent à privilégier cette classe thérapeutique en cas d'indication à débuter une biothérapie. Il n'existe pour l'instant pas de donnée concernant des patientes ayant débuté une autre biothérapie pendant la grossesse (3,4).

Dans tous les cas, une poussée de MICI pendant la grossesse doit faire l'objet d'une prise en charge multidisciplinaire, en concertation avec l'équipe d'obstétrique.

Références

1. Meta-analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. Abhyankar A, Ham M, Moss AC. Aliment Pharmacol Ther. 2013 Sep;38(5):460-6. doi: 10.1111/apt.12417. Epub 2013 Jul 15. PMID: 23855477.
2. Meyer A, Drouin J, Weill A, Carbonnel F, Dray-Spira R. Comparative study of pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease treated with thiopurines and/or anti-TNF: a French nationwide study 2010-2018. Alient Pharmacol Ther 2021 Aug;54(3):302-11. doi: 10.1111/apt.16448.
3. Mahadevan U, Long MD, Kane SV, *and al*. Pregnancy and Neonatal Outcomes After Fetal Exposure to Biologics and Thiopurines Among Women With Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology 2021 Mar;160(4):1131-1139. doi: 10.1053/j.gastro.2020.11.038.
4. Odufalu FD, Long M, Kirk L, Mahadevan U. Exposure to corticosteroids in pregnancy is associated with adverse perinatal outcomes among infants of mothers with inflammatory bowel disease: results from the PIANO registry. Gut 2022 Sep;71(9):1766-1772. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325317.

ABRÉVIATIONS

MICI : maladie inflammatoire chronique intestinale

TNF : tumor necrosis factor

5

Les cinq points forts grossesse

- Il est souhaitable d'obtenir la rémission avant la conception pour limiter le risque de poussée pendant la grossesse, les complications obstétricales et néo-natales.
- En cas de lésions ano-périnéales actives, les modalités de l'accouchement doivent être discutées avec l'obstétricien
- Il est possible de poursuivre les biothérapies et thiopurines pendant toute la durée de la grossesse pour éviter les rechutes, en informant les patientes du risque faible de la plupart de ces traitements.
- S'il a été interrompu, le traitement doit être repris rapidement dans le post-partum.
- L'allaitement est possible chez une patiente sous biothérapie ou thiopurine

Situations particulières dans les MICI : cancer

Jean-Marc GORNET

Service de Gastro-entérologie et d'Oncologie Digestive, Hôpital Saint-Louis, 1 avenue Claude Vellefaux - 75010 Paris

jean-marc.gornet@aphp.fr

LIENS D'INTÉRÊT

Abbvie, Amgen, Celltrion, Janssen, MSD, Pfizer, Servier, Sanofi, Takeda

MOTS-CLÉS

MICI, cancer, immunosuppresseurs

ABRÉVIATIONS

Aucune

Introduction

Les tumeurs malignes représentent la première cause de mortalité en France, les cancers de la sphère digestive représentant environ 25 % des tumeurs solides. La probabilité de développer un cancer au cours de la vie dans la population générale est donc élevée. Les patients atteints de MICI représentent une population à sur-risque de cancer du fait de l'inflammation intestinale (adénocarcinome colorectal et de l'intestin grêle) et de la prise d'immunosuppresseurs auxquels ils sont exposés de plus en plus précocement. Par ailleurs, le taux de cancer incident chez les patients porteurs d'une MICI et ayant un antécédent de cancer est doublé qu'ils soient exposés ou non à des immunosuppresseurs. Ainsi, la prise en charge thérapeutique d'une MICI ayant un antécédent de cancer ou développant un cancer au cours de son suivi constitue une thématique émergente. Le risque de rechute après traitement curatif d'un cancer et le pronostic d'un cancer invasif chez un patient traité pour une MICI sont éminemment variables selon le type de tumeur et les comorbidités du patient. La décision thérapeutique nécessite donc une analyse au cas par cas en concertation avec l'oncologue.

Peut-on recevoir l'ensemble des traitements prescrits au cours d'une MICI en cas d'antécédent personnel de cancer ?

Il n'y a aucune contre-indication aux traitements usuels (salicylés, corticoïdes, budésonide) chez un patient atteint de MICI ayant un antécédent de cancer ou un cancer évolutif quel qu'il soit. Dans une large méta-analyse de 16 études, le risque de rechute était superposable que le patient soit non exposé ou traité par immunosuppresseurs (thiopurines et méthotrexate) ou anti-TNF en monothérapie (33,8 à 37,5 cas/1 000 patients années) (1). Il était numériquement supérieur mais non statistiquement significatif en cas de combothérapie. Dans un registre national danois portant sur plusieurs maladies inflammatoires dont les MICI, le risque de rechute ou de cancer de novo n'était pas influencé par le délai de reprise d'un anti-TNF (< ou > 2 ans) au décours du diagnostic de cancer (2). Dans une étude de vraie vie américaine, le risque de cancer incident n'était pas influencé par la durée d'exposition à l'anti-TNF (3). Il parait raisonnable de ne pas reprendre les thiopurines en cas d'antécédent de tumeur favorisée par ce traitement (lymphome EBV-induit et T hépatosplénique, leucémie aiguë myéloïde, cancer des voies urinaires, cancer cutané non-mélanocytaire) à l'exception de la première survenue d'un carcinome baso-cellulaire. Il en est de même pour l'utilisation du méthotrexate chez les patients ayant un antécédent de carcinome épidermoïde cutané. Chez les patients ayant un antécédent personnel de cancer, il n'a pas été démontré de sur-risque de cancer incident en cas d'exposition ultérieure à un traitement par Ustekinumab ou Vedolizumab (4,5). Il n'existe pas de données solides concernant l'utilisation des anti-JAK chez des patients ayant un antécédent de cancer. Dans une étude récente dans la polyarthrite rhumatoïde, l'exposition au Tofacitinib était associée à un sur-risque de cancer en comparaison à un anti-TNF (6). Bien qu'il n'y ait pas de sur-risque de cancer avec les anti-JAK 1 dans les essais pivotaux, ces données sont trop préliminaires et les études de vraie vie manquantes. De ce fait, l'introduction d'un anti-JAK chez un patient ayant un antécédent de cancer ne peut être actuellement conseillée.

Quel traitement de la MICI peut-on poursuivre en cas de diagnostic de cancer invasif ?

La conférence de consensus ECCO recommande d'interrompre le traitement par immunosuppresseur ou biothérapie lors de la survenue d'un cancer, au moins jusqu'à la guérison de celui-ci sauf dans le cas d'un cancer avancé à un stade palliatif où on privilégiera la qualité de vie. Il est conseillé de différer si possible la reprise d'un traitement par immunosuppresseur ou biothérapie dans les 2 ans qui suivent le diagnostic de cancer et d'être particulièrement prudent si le cancer est à risque de rechute intermédiaire ou élevé (7). Dans une étude française récente chez des patients ayant présenté un cancer colorectal compliquant l'évolution d'une MICI, le taux de rechute de la MICI était de 4 % malgré l'arrêt

du traitement immunosuppresseur et/ou biologique chez tous les patients (8). Dans une autre étude multicentrique française portant sur des patients atteints de lymphome, il n'était observé aucune rechute de la MICI sous chimiothérapie malgré l'arrêt du traitement immunosuppresseur et/ou biologique chez la totalité des patients exposés au diagnostic de l'hémopathie (9). Le taux de rechute de la MICI était de 23 % à 3 ans de la fin de la chimiothérapie. Il semble donc que l'exposition à la chimiothérapie puisse s'accompagner d'un effet immuno-modulateur permettant de maintenir la MICI en rémission. Ainsi la nécessité de devoir reprendre un traitement pour la MICI en cours de chimiothérapie est très faible et les options thérapeutiques nombreuses en cas de rechute ultérieure.

Comment suivre une MICI présentant un antécédent de cancer ou un cancer en cours de traitement ?

Dans cette situation, il n'y a aucune spécificité concernant le suivi de la MICI. Il faut adapter la fréquence et les modalités du suivi en fonction des données oncologiques. Après s'être assuré qu'il n'existe pas de surinfection, il est parfois difficile de faire la différence entre une toxicité digestive de la chimiothérapie et une poussée de MICI. Une étude cas-témoin a montré que la tolérance et la toxicité de la chimiothérapie étaient identiques que le patient soit porteur ou non d'une MICI (10). De plus, L'ancienneté de la MICI et le fait qu'elle soit active ou non au diagnostic de cancer ne présageaient pas d'une sur-toxicité de la chimiothérapie. L'immunothérapie est un traitement de plus en plus utilisé dans les cancers y compris digestifs. Il existe peu de données sur leur toxicité en cas de MICI connue. Dans la plus grosse série de la littérature portant sur 102 patients, le taux de troubles digestifs immuno-induit était de 41 % (dont 21 % de diarrhée de grade 3-4) *vs* 11 % pour des patients ayant un cancer colorectal sporadique avec une médiane de survenue de 2 mois (11). Le taux de perforation était de 4 % et de colectomie de 2 %. La moitié des patients ayant présenté une toxicité digestive ont interrompu l'immunothérapie au décours. Le risque était significativement plus élevé pour les patients traités par anti CTLA-4. Tout comme dans les colites immuno-induites, l'Infliximab et le Vedolizumab peuvent être utilisés en cas de cortico-résistance. Bien qu'il n'y ait pas de recommandations, il parait raisonnable de faire une endoscopie avant de débuter une immunothérapie et sans attendre en cas de toxicité digestive aigue sévère afin d'adapter au plus vite le traitement.

Que choisir en cas de rechute de la MICI résistante aux traitements usuels ?

Le risque d'évolutivité du cancer est à l'appréciation de l'oncologue et relève du cas par cas. De façon générale, une tumeur localisée et/ou une maladie tumorale en rémission depuis plus de 5 ans quel que soit son stade initial s'accompagne d'un faible risque de rechute. Dans cette situation, il n'existe habituellement pas de contre-indication formelle à l'introduction ou à la reprise d'un quelconque traitement de la MICI si celui-ci n'est pas impliqué dans la carcinogenèse de la tumeur. En cas de MICI en poussée sévère sans alternative médico-chirurgicale viable, la reprise d'un traitement agressif de la MICI (immunosuppresseurs et/ou biologiques) est légitime quelle que soit la situation carcinologique et guidée par l'historique du patient. La reprise précoce d'un immunosuppresseur et/ou d'un biologique au décours du diagnostic de cancer pour rechute de la MICI résistante aux traitements usuels est le plus souvent retenu en cas de tumeur localisée et/ou de bon pronostic. Il existe de nombreuses situations intermédiaires sur le plan carcinologique. En cas de poussée modérée, le vedolizumab et l'ustekinumab qui ne s'accompagnent d'aucun signal de carcinogenèse avérée et le méthotrexate qui s'accompagne de moins de complications potentielles que les thiopurines sont fréquemment privilégiés en pratique courante.

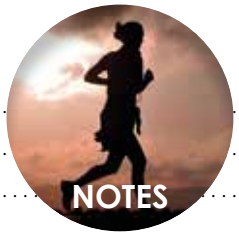
Références

1. Shelton E, Laharie D, Scott FI, *et al*. Cancer Recurrence Following Immune-Suppressive Therapies in Patients With Immune-Mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology 2016 Jul;151(1):97-109. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.037.
2. Waljee AK, Higgins PDR, Jensen CB, *et al*. Anti-tumour necrosis factor-a therapy and recurrent or new primary cancers in patients with inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, or psoriasis and previous cancer in Denmark: a nationwide, population-based cohort study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020 Mar;5(3):276-284. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30362-0. Epub 2019 Dec 10.
3. Axelrad J, Bernheim O, Colombel JF, *et al*. Risk of New or Recurrent Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Previous Cancer Exposed to Immunosuppressive and Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. Clin Gastroenterol Hepatol 2016 Jan;14(1):58-64. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.037.
4. Vedamurthy A, Gangasan N, Ananthakrishnan AN. Vedolizumab or Tumor Necrosis Factor Antagonist Use and Risk of New or Recurrent Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease With Prior Malignancy: A Retrospective Cohort Study. Clin Gastroenterol Hepatol 2022 Jan;20(1):88-95. doi:10.1016/j.cgh.2020.10.007.
5. Sandborn WJ, Rebuck R, Wang Y, *et al*. Five-Year Efficacy and Safety of Ustekinumab Treatment in Crohn's Disease: The IM-UNITI Trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2022 Mar;20(3):578-590. doi: 10.1016/j.cgh.2021.02.025.
6. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, *et al*. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2022 Janv 27;386(4):316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927.
7. Annese V, Beaugerie L, Egan L, *et al*. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. J Crohns Colitis 2015 Nov;9(11):945-65. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv141.
8. Hammoudi N, Dig Liver Dis 2022 (in press).
9. Severyns T, Kirchgesner J, Lambert J, *et al*. Prognosis of Lymphoma in Patients With Known Inflammatory Bowel Disease: A French Multicentre Cohort Study. J Crohns Colitis 2020 Sep 16;14(9):1222-1230. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa048.
10. Axelrad J, Kriplani A, Osbek U, *et al*. Chemotherapy Tolerance and Oncologic Outcomes in Patients With Colorectal Cancer With and Without Inflammatory Bowel Disease. Clin Colorectal Cancer 2017 Sep;16(3):e205-e210. doi: 10.1016/j.clcc.2016.09.005.
11. Abu-Sbeih H, Faleck DM, Ricciuti B, *et al*. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Preexisting Inflammatory Bowel Disease. J Clin Oncol 2020 Feb 20;38(6):576-583. doi: 10.1200/JCO.19.01674.

5

Les cinq points forts cancer

- Les MICI sont à sur-risque de développer un cancer (grêlique et colo-rectal)
- L'administration d'un anti-TNF n'est pas associée à un sur-risque de rechute du cancer
- L'ustekinumab et le vedolizumab ne sont pas associés à un sur-risque carcinogène
- Le risque de rechute de la MICI est faible chez un patient traité par chimiothérapie
- La poursuite ou la reprise d'un traitement immunosuppresseur et/ou biologique est possible et doit être décidée au cas par cas en concertation avec l'oncologue.


NOTES

CANCÉROLOGIE

CANCÉROLOGIE

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS

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

→ Tumeurs neuroendocrines : tout ce qu'il faut savoir sur la radiothérapie interne vectorisée (RIV)

Frédéric COURBON (Toulouse)

Question 1

1 seule réponse exacte

Concernant, la radiothérapie interne vectorisée de tumeurs neuroendocrines :

- ❍ A. Elle s'apparente à une radiothérapie systémique
- ❍ B. Son mode d'action est adapté pour les tumeurs rapidement évolutives
- ❍ C. Son efficacité ne dépend pas de la différenciation tumorale
- ❍ D. Elle utilise un isotope de l'Iode

Question 2

1 seule réponse fausse

L'évaluation du bénéfice /risque de la radiothérapie interne vectorisées de TNE sécrétante repose sur :

- ❍ A. La mise en évidence en imagerie de l'expression de la cible
- ❍ B. L'évaluation de la pente de progression
- ❍ C. L'évaluation des réserves médullaires
- ❍ D. L'évaluation de la fonction hépatique
- ❍ E. Une échocardiographie

Question 3

1 seule réponse fausse

Concernant la RIV des TNE :

- ❍ A. Elle nécessite une hospitalisation d'au moins 48 heures
- ❍ B. Elle impose la perfusion d'acides aminés pour protéger le rein
- ❍ C. Une hyperkaliémie est possible au décours de la perfusion d'acides aminés
- ❍ D. Après injection le malade est irradiant et contaminant
- ❍ E. Elle se fait par injection sur une voie veineuse périphérique

→ Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) : du diagnostic au traitement

Axel LE CESNE (Villejuif)

Question 1

1 seule réponse exacte

La durée optimale de l'imatininib en situation adjuvante après exérèse d'un GIST à haut risque de rechute est :

- ❍ A. Un an
- ❍ B. Deux ans
- ❍ C. 3 années
- ❍ D. Indéterminee

Question 2

1 seule réponse exacte

L'analyse mutationnelle des GIST en 2023 est :

- ❍ A. Optionnelle
- ❍ B. Systématique
- ❍ C. Hautement recommandée
- ❍ D. Déconseillée

Question 3

1 seule réponse exacte

Les traitements loco-régionaux des métastases des patients atteints de GIST :

- ❍ A. Ont montré un impact significatif sur la survie globale dans des études randomisées
- ❍ B. Doivent être systématiquement discutés quelle que soit la présentation clinique
- ❍ C. Doivent être discutés au cas par cas en RCP sur des patients sélectionnés
- ❍ D. N'ont aucune place dans les GIST avancés

→ Traitements oncologiques des adénocarcinomes pancréatiques localisés

Lilian SCHWARZ (Rouen)

Question 1

1 seule réponse exacte

Comment doit être classé anatomiquement un adénocarcinome du pancréas de 20 mm de diamètre, localisé au niveau de l'uncus pancréatique, avec un contact veineux < 180° de l'axe mésentericoporte, et un contact artériel < 90° au niveau de l'artère mésentérique supérieure ?

- ❍ A. Résécable d'emblée
- ❍ B. *Borderline*
- ❍ C. Localement avancé

Question 2

1 seule réponse exacte

Un patient présentant un adénocarcinome du pancréas résécable pour lequel une chirurgie d'emblée est proposée :

- ❍ A. Doit systématiquement avoir une documentation histopathologique par la réalisation d'une échoendoscopie avec cytoponction/biopsie
- ❍ B. N'est pas nécessairement candidat à la réalisation d'une IRM hépatique préopératoire
- ❍ C. Est exposé à un risque de 40 à 50 % de ne pas accéder au traitement adjuvant

Question 3

1 seule réponse exacte

Une chimiothérapie d'induction par mFOLFIRINOX est proposée à un patient présentant un adénocarcinome du pancréas* borderline *artériel avec des douleurs transfixiantes nécessitant un traitement morphinique et un taux de CA 19-9 à 600 UI. Après 6 cycles, le traitement morphinique a été arrêté, et le taux de CA 19-9 est à 50 UI. Que proposez-vous ?

- ❍ A. Une exploration chirurgicale si pas de progression au scanner
- ❍ B. Une poursuite de la chimiothérapie
- ❍ C. Une radio-chimiothérapie complémentaire

→ Immunothérapie dans les cancers œsogastriques

Aziz ZAANAN (Paris)

Question 1

1 seule réponse exacte

Après radio-chimiothérapie préopératoire d'un cancer de l'œsophage

- ❍ A. Le nivolumab n'a une AMM en adjuvant qu'en cas de maladie résiduelle histologique sur la pièce opératoire
- ❍ B. Le nivolumab n'a une AMM en adjuvant que pour les cancers épidermoïdes de l'œsophage
- ❍ C. Le nivolumab n'a une AMM en adjuvant que pour les adénocarcinomes de l'œsophage et de la jonction œsogastrique
- ❍ D. Le nivolumab a une AMM en adjuvant selon le score CPS
- ❍ E. Le nivolumab n'a pas d'accès précoce en adjuvant

Question 2

1 seule réponse exacte

Quelle est la proposition vraie concernant le traitement de première ligne des formes avancées du cancer de l'œsophage ?

- ❍ A. L'ajout d'une immunothérapie anti-PD-L1 à une chimiothérapie à base de sels de platine permet d'améliorer la survie des patients
- ❍ B. Une immunothérapie par anti-PD1 en monothérapie est plus efficace que la chimiothérapie
- ❍ C. Le pembrolizumab a une AMM en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine en cas de tumeur CPS ≥ 10, et ce quel que soit le type histologique
- ❍ D. Le nivolumab a une AMM en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine en cas de tumeur CPS ≥ 10
- ❍ E. Les anti-PD1 ont une AMM en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine en cas de tumeur HER2 positive

Question 3

1 seule réponse exacte

Quelle est la proposition vraie concernant le traitement de première ligne des adénocarcinomes avancés œsogastriques

- ❍ A. L'ajout d'une immunothérapie anti-PD-L1 à une chimiothérapie à base de sels de platine permet d'améliorer la survie des patients avec tumeur CPS ≥ 5
- ❍ B. Une double immunothérapie par anti-PD1 + anti-CTLA4 est plus efficace que la chimiothérapie
- ❍ C. Le nivolumab a une AMM en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine en cas de tumeur TPS ≥ 1 %
- ❍ D. Le nivolumab a une AMM en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine en cas de tumeur CPS ≥ 5, et ce quel que soit le statut HER2
- ❍ E. Le nivolumab a une AMM en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine en cas de tumeur HER2 négative et CPS ≥ 5

→ Prise en charge du patient avec cancer colorectal métastatique (CCRM) *BRAF* muté

Pascal ARTRU (Lyon)

Question 1

1 seule réponse exacte

Le cancer colorectal métastatique (CCRM) BRAFm ***présente les caractéristiques suivantes :***

- ❍ A. Se situe souvent au niveau du côlon gauche
- ❍ B. Est un cancer du sujet jeune
- ❍ C. Est une mutation V600E dans plus de 90 % des cas
- ❍ D. Est de bon pronostic
- ❍ E. Est associé avec une mutation *KRAS*

Question 2

1 seule réponse exacte

Le traitement de chimiothérapie de première ligne d'un patient en bon état général avec CCRM BRAFm ***pMMR/MSS est :***

- ❍ A. Pembrolizumab tous les 21 jours
- ❍ B. Nivolumab-ipilimumab schéma mensuel
- ❍ C. Bi ou Tri-chimiothérapie + anti EGFR
- ❍ D. Bi ou Tri-chimiothérapie + bevacizumab

Question 3

1 seule réponse exacte

La chirurgie des métastases d'un patient atteint de CCRM BRAFm :

- ❍ A. Est contre-indiquée
- ❍ B. Est grevée d'une lourde morbi-mortalité
- ❍ C. Est justifiée comme pour un CCRM *BRAF* non muté
- ❍ D. Doit être couplée à une immunothérapie

Tumeurs neuroendocrines : tout ce qu'il faut savoir sur la radiothérapie interne vectorisée (RIV)

Frédéric COURBON

IUCT Oncopole - 1 avenue Irène Joliot-Curie - 31059 Toulouse Cedex 9 (France)
Courbon.Frederic@iuct-oncopole.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les principes et les modalités de la RIV
- Connaître les indications
- Connaître le bilan pré-thérapeutique
- Connaître les résultats et les effets indésirables

LIENS D'INTÉRÊT

Financements recherche : Covidien/Mallinkrodt, IBA, Roche, GEHC

Expertise : Covidien/Mallinkrodt ; Ipsen ; Novartis ; Norgine ; Bayer ; GEHC ; Cyclopharma ; AAA ; Vect-horus

MOTS-CLÉS

Tumeurs neuro-endocrines ; Radiothérapie interne vectorisée

ABRÉVIATIONS

Les abréviations sont explicitées au long du rédactionnel

Connaître les principes et les modalités de la radiothérapie interne vectorisée (RIV)

À la différence de la radiothérapie externe qui utilise des rayonnements photoniques ou électroniques produits par des accélérateurs, l'action radiobiologique de la RIV est basée sur des rayonnements particulaires émis lors des processus de transformation radioactive de radio-isotopes administrés aux patients (per os ou en intraveineux) sous forme de médicaments radiopharmaceutiques (MRP).

Dénommée radiothérapie métabolique en référence au ciblage du métabolisme de l'iode pour le traitement de pathologies thyroïdiennes, la notion de métabolisme n'apparaît pas pertinente lorsqu'on utilise des molécules vectrices telles que des anticorps monoclonaux ou des peptides ; d'où le terme de « Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV) » retenu également par l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN) (1).

S'agissant de la RIV des Tumeurs Neuro Endocrines (TNE), le terme anglo-saxon est « Peptide Receptor RadioNuclide Therapy », soit PRRT ou PRRNT (2), car le ciblage de TNE se fait par l'intermédiaire d'un vecteur peptidique (agoniste en routine clinique du sous-type 2 des récepteurs à la somatostatine).

Le marquage du vecteur, qui doit être stable et ne pas altérer la spécificité du ciblage, se fait le plus souvent par l'utilisation d'un chélateur plus ou moins cyclique (formant une sorte de « cage ») qui piège et solidarise de manière stable *in vivo* le radio-isotope à la molécule vectrice.

On administre donc au patient un Médicament Radio Pharmaceutique (MRP) qui est une source radioactive non scellée (à la différence de la curiethérapie, autre technique d'irradiation qui utilise des sources scellées, tels que des grains d'iode 125 pour la curiethérapie de la prostate).

Après l'injection, le patient devient une « source radioactive » potentiellement irradiante et contaminante pour l'entourage (urines, selles, salives, sang…). En pratique, le niveau de radioactivité du patient doit être contrôlé avant la sortie et la durée de séjour est adaptée, au cas par cas, en tenant compte de l'environnement du patient à domicile et sur son lieu de travail.

FMC HGE : Organisme certifié Qualiopi pour la catégorie "actions de formation"

La RIV est une activité médicale nucléaire qui bénéficie de l'attention de l'Autorité de Sûreté Nucléaire qui veille au respect des règles de radioprotection des patients, de l'environnement et des personnels. Le directeur de l'établissement et le médecin nucléaire sont co-responsables du respect de cette réglementation.

Comment ça marche ?

Les molécules vectrices sont administrées à des concentrations très faibles, il n'y a donc pas d'action pharmacologique du vecteur, l'efficacité thérapeutique mais aussi les effets secondaires ne sont liés qu'aux radiations ionisantes. La RIV est une radiothérapie systémique qui délivre une irradiation localisée du tissu fixant car les isotopes radioactifs émettent de particules (β- et α) qui ont un parcours bref « à faible rayon d'action » dans la matière.

En radiothérapie externe, la dose est délivrée par irradiation à fort débit de dose (de l'ordre du Gy/ minute) en plusieurs fractions (dose totale/ nombre de séances) et selon un étalement prédéfini (séances/ jours).

En RIV, il n'y a pas de fractionnement car l'irradiation est permanente (décroissante selon la période effective du MRP). Le plus souvent, les protocoles thérapeutiques reposent sur des injections répétées, l'intervalle dépendant de la cinétique du MRP et de la toxicité. Cet intervalle est généralement de 6 à 10 semaines selon les MRP et des concessions temporelles sont envisageables en cas de toxicité.

La RIV apporte la possibilité de délivrer localement plusieurs centaines de gray sans irradier significativement les tissus environnants (si le ciblage est spécifique) du fait du très faible parcours dans la matière des particules émises. Cependant, les connaissances radiobiologiques sont nettement moins développées pour la RIV que pour la RTE et nous ne connaissons pas précisément la dose (Gy) délivrée aux tumeurs et aux tissus sains après l'injection.

L'expérience acquise à propos de la radio-immunothérapie et du traitement des goitres enseigne que ce mode d'irradiation est peu adapté pour les tumeurs rapidement évolutives.

De manière pratique, une tumeur dédifférenciée (n'exprimant plus la cible) ou mal vascularisée va moins capter le MRP et pour une grosse tumeur, la profondeur de pénétration des rayonnements ne sera pas assez importante, ce à quoi s'ajoute la radiorésistance des régions hypoxiques en profondeur. Tout ceci justifie le rôle fondamental du bilan d'imagerie pré thérapeutique. L'importance de la captation initiale du MRP autrefois évaluée par une scintigraphique avec un traceur mono-photonique analogue du MRP thérapeutique, peut être anticipée, on utilise maintenant des émetteurs de positons TEP ; cette approche est dite théranostique.

Cependant, la dose absorbée dépend aussi de la durée de rétention que l'on peut essayer de déterminer par de l'imagerie séquentielle post injection. La variation de concentration du MRP en fonction du temps au niveau de la cible permet de déterminer une aire sous la courbe (AUC) C'est la méthode de base pour arriver au calcul de la dosimétrie rarement fait en pratique du fait de la lourdeur de mise en œuvre.

Les modalités de la RIV avec du 177LuDOTATATE (ciblant les Récepteurs à la somatostatine) en pratique

- La RIV est une thérapie ciblée dont l'efficacité dépend de l'expression de la cible qu'il faut évaluer préalablement ; **c'est donc un préalable indispensable à toute indication de RIV**. Dans le cadre des TNE, au mieux, on réalise un examen TEP/TDM au 68Ga octréotide. Une fixation des sites tumoraux, équivalente ou supérieure à celle du foie, est un prérequis indispensable.
- Le lutécium (177Lu) oxodotréotide ou 177Lu-DOTA0-Tyr3-octreotate dit « 177Lu-DOTATATE » est commercialisé par la société AAA/ Novartis sous le nom de Lutathéra®. Sa fixation hépatosplénique et rénale est comparable à celle du 111In-DTPA-octreotide (Octreoscan®) mais avec une fixation tumorale *in vivo* 4 fois supérieure.
- Le Lutathéra® est un médicament à prescription restreinte, avec une péremption rapide (72 heures). La chaîne logistique est donc délicate : il n'y a pas de stock possible, la commande se fait pour chaque patient.
- Mécanisme d'action

Le lutécium (177Lu) oxodotréotide a une haute affinité pour les récepteurs de la somatostatine de sous-type 2 (sst2).

Le 177Lu a des caractéristiques physiques qui en font un très bon agent de RIV :

- Émission béta- d'énergie moyenne de 0,13 MeV (et maximale de 0,5 MeV), conférant un parcours moyen, moins pénétrant qu'avec l'Yttrium 90 donc moins toxique et plus adapté aux petites tumeurs ;
- Une faible énergie gamma est émise également, principalement de 113 keV (6,2 %) et 208 keV (11 %), suffisante pour un contrôle scintigraphique (imagerie scintigraphique après injection), dans des conditions peu contraignantes de radioprotection (hospitalisation de moins de 24 heures en secteur protégé de médecine nucléaire).

À la concentration utilisée (environ 10 µg/mL au total, à la fois pour les formes libre et radiomarquée), le peptide oxodotréotide n'exerce pas d'effet pharmacologique significatif.

Dans le cadre de la RIV des TNE au 177Lu oxodotréotide le schéma thérapeutique de l'AMM est le suivant :

- Posologie fixe de 7,4 GBq de 177Lu oxodotréotide par voie intraveineuse périphérique en 30 minutes.
- Perfusion d'un litre de solution d'acides aminés (Lysacare®) en 4 heures, débutée 60 à 30 minutes avant l'injection thérapeutique. En effet, le lutécium (177Lu) oxodotréotide est presque exclusivement éliminé par le système rénal, il est donc obligatoire d'administrer simultanément une solution d'acides aminés contenant de la L-lysine et de la L-Arginine. Cette solution d'acides aminés contribue à diminuer la réabsorption du lutécium (177Lu) oxodotréotide à travers les tubules proximaux, ce qui a pour conséquence une diminution significative des doses de rayonnement au niveau du rein d'environ 47 %.

- 4 cycles d'injection avec un intervalle de 8 semaines, avec des concessions temporelles et posologiques en cas de toxicité (Dose Modifying Toxicity : DMT).
- Le traitement peut se faire en ambulatoire dans un secteur dédié de médecine nucléaire, mais il faut recueillir les urines pendant 6 heures après l'injection et conserver celles-ci en décroissance dans des cuves.

Connaître les indications

En préambule, du fait de son mode d'action, le 177Lutécium oxodotréotide n'est pas un médicament de l'urgence cancérologique ou des pathologies rapidement évolutives.

La dernière mise à jour en 2020 du thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD®) permet de positionner le traitement par 177LuDOTATATE pour les TNE gastro-entéro-pancréatiques ainsi que la démarche diagnostique (3).

L'AMM

Selon l'avis de la commission de transparence de l'HAS en 2018 le 177Lutécium oxodotréotide Lutathera® est indiqué pour le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes avec un service médical rendu important, mais l'amélioration du service médical rendu (ASMR) pour les TNE pancréatiques est jugée non évaluable en l'absence d'essai. L'essai NETTER-1 en effet ne concernait que des patients atteints de TNE du grêle bien différenciée : 229 patients ont été traités ou par Lutathera® ou par octreotide double dose à libération prolongée (60 mg/ mois). Le taux de réponse objective était respectivement de 18 % pour la RIV *versus* 3 % et la survie sans progression à 20 mois était estimée à 65,2 % *versus* 10,8 % (3).

Donc le remboursement ne concerne que les tumeurs de l'intestin grêle où la PPRT est indiquée en première ligne en cas de progression et/ ou de métastases symptomatiques malgré un traitement bien conduit par analogues de la somatostatine (qui est la première ligne du traitement symptomatique) et/ ou d'envahissement hépatique > 50 % et/ou de Ki67 > 10 % et/ ou en cas de métastases osseuses (4).

La Commission de transparence recommande que la mise en place du traitement par Lutathéra® soit discutée dans le cadre des réunions de concertations pluridisciplinaires dans le cadre du réseau national spécifique aux TNE, RENATEN, labellisé par l'INCa.

L'AMM non remboursée : TNE du pancréas

De nombreuses études rapportent l'intérêt du traitement par 177LuDOTATATE pour les TNE bien différenciées du pancréas. L'étude rétrospective NETTER-R en vie réelle donne des résultats comparables à Netter-1 en termes de survie globale ou survie sans progression. En revanche, l'absence d'étude randomisée comparant le 177LuDOTATATE à une première ligne de traitement de référence n'a pas permis d'obtenir un remboursement ni d'avoir un rationnel fort pour le positionnement de la RIV par rapport aux standards thérapeutiques du moment.

L'étude de phase II randomisée (Occlurandom NCT02230176) 1:1 (177LuDOTATATE 4x7,4 GBq *versus* 37,5 mg/j de sunitinib), présentée en septembre 2022 à l'ESMO, est en faveur de la RIV avec chez 41 patients, 80 % de non progression à 1 an *vs.* 42 % dans le bras sunitinib. On peut espérer que des études de promotion industrielle cette fois-ci (COMPETE (NTC03049189), NETTER-2 (NCT03972488), COMPOSE (NTC 04919226) confirment la possibilité de changer nos pratiques pour les TNE pancréatiques progressives en espérant que l'indication puisse finalement être remboursée comme c'est le cas dans d'autres pays européens.

Cependant, l'ANSM a permis une extension de ce traitement à d'autres pathologies dans le cadre de la Prescription Compassionnelle (CPC) de Lutathera® (6).

La CPC est un référentiel unique des accès dérogatoires qui recense l'ensemble des médicaments disponibles dans le cadre soit :

- D'autorisations d'accès compassionnel (AAC),
- D'autorisations d'accès précoce (AAP),
- De prescription compassionnelle (CPC).

Plus d'informations sont disponibles sur ce lien (5).

Selon le contexte dérogatoire, chaque produit comporte des informations utiles comme les critères d'octroi, les conditions d'utilisation, les résumés des caractéristiques du produit (RCP) ou les Protocoles d'Utilisation Thérapeutique (PUT). Le laboratoire Advanced Accelerator Applications (AAA) est responsable de la mise en place et du suivi de ce CPC. Le suivi national de pharmacovigilance dans le cadre du présent CPC est assuré par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Poitiers.

Un petit détail : il faut que les praticiens renseignent la demande sur la Plateforme web ICTA pour permettre l'évaluation de l'efficacité, de la sécurité en conditions réelles. Ce travail de collecte de données donne lieu à une compensation financière forfaitaire modulée selon la complétude des dossiers.

Dans ce contexte, les indications de 177LuDOTATATE sont :

Phéochromocytome/paragangliome (PPGL) métastatique ou localement avancé inopérable, sur proposition de la RCP nationale COMETE.

Carcinoïde bronchique, métastatique ou localement avancée inopérable, progressif ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine et après échec ou contre-indication d'un traitement par Evérolimus et sur proposition de la RCP nationale RENATEN.

Tumeur neuroendocrine thymique, métastatique ou localement avancée inopérable, progressive ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine sur proposition de la RCP nationale RENATEN.

Autre tumeur neuroendocrine (TNE) y compris une TNE de primitif inconnu, métastatique ou localement avancée inopérable, progressive ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine et sur proposition de la RCP nationale RENATEN.

Méningiome de tous grades, exprimant les récepteurs de la somatostatine de type 2 lors de l'imagerie TEP sur proposition de la RCP nationale OMEGA.

Connaître le bilan pré-thérapeutique de la RIV des TNE gastro-entéro-pancréatiques

La démarche peut être résumée de la manière suivante :

1° discussion en RCP (RENATEN)

2° documenter la progression

3° définir les objectifs thérapeutiques : contrôle de la progression tumorale et/ ou des syndromes sécrétoires.

Les éléments de la décision sont :

- La localisation de la tumeur primitive ; (TNE pancréatique *v.s* TNE non-pancréatique) ;
- Le grade (OMS) et la différenciation des tumeurs ;
- La pente évolutive ;
- L'expression des récepteurs à la somatostatine évaluée par TEP au 68GaDOTA avec une fixation tumorale au moins aussi élevée que la fixation hépatique normale. On appréciera également l'étendue de l'atteinte osseuse et on évaluera le risque de syndrome occlusif post radique selon l'étendue de l'infiltration mésentérique et de ses répercussions radiologiques (6) ;
- Le volume tumoral, notamment le taux d'atteinte métastatique hépatique, qui peut être classé semi-quantitativement en quatre catégories (0-10, 11-25, 26-50 et > 50 %)
- L'existence de métastases extra-hépatiques (en particulier os, péritoine) ;
- La résécabilité de la tumeur primitive et de la maladie métastatique ;
- La présentation clinique des patients (âge, comorbidités, état général) ;
- Les traitements antérieurs et leur tolérance ;
- L'intensité du métabolisme glucidique évalué en TEP au 18FDG peut être considérée comme un élément pronostique décisionnel.

À ces éléments, s'ajoutent des considérations relatives à la RIV concernant la radioprotection telle que l'incontinence urinaire, ou les précautions d'emplois liées à la toxicité limitante (fonction rénale, réserve médullaire...). Le médecin nucléaire fournira les consignes de radioprotection adaptées au patient (7).

On doit proposer une échocardiographie en cas de facteur de risque d'insuffisance cardiaque ou de cœur carcinoïde ou de cardiopathie sous-jacente.

Facteurs de risque d'évènements indésirables (7)

Un patient présentant une ou plusieurs des conditions suivantes est plus enclin à développer des effets indésirables et un bilan initial et de surveillance est préconisé en cas de :

- Anomalies morphologiques du tractus rénal ou urinaire ;
- Chimiothérapie antérieure ;
- Toxicité hématologique supérieure ou égale au grade 2 (CTCAE) avant le traitement, autre que la lymphopénie ;
- Métastases osseuses étendues ;
- Des signes radiologiques de subocclusion important ;
- Une radiothérapie externe antérieure impliquant plus de 25 % de la moelle osseuse ;
- Une insuffisance cardiaque sévère définie comme étant de classe III ou IV dans la classification NYHA ; la pratique de la RCP RENATEN est de proposer une évaluation cardiaque systématique avec échocardiographie compte tenu de l'atteinte valvulaire cardiaque possible en cas de TNE sécrétante et de l'hyperhydratation avec la solution d'acide aminés ;
- Une insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 50 mL/min ;
- Une atteinte hématologique avec soit Hb < 4,9 mmol/L (8 g/dL), plaquettes < 75 g/L (75x103/mm^3), ou leucocytes < 2 G/L (2 000/mm^3) (à l'exception de la lymphopénie ;
- Une altération de la fonction hépatique avec bilirubinémie totale > 3 fois la limite supérieure de la normale ou albuminémie < 30 g/L et taux de prothrombine < 70 %.

Bilan biologique avant traitement

Les analyses biologiques minimales à réaliser avant chaque perfusion sont :

Fonction hépatique - fonction rénale – hématologie et doivent être effectuées au moins une fois 2 à 4 semaines avant l'administration. Il est aussi recommandé d'effectuer ces analyses toutes les 4 semaines pendant au moins 3 mois après la dernière perfusion de Lutathera® et ensuite tous les 6 mois afin de pouvoir détecter des effets indésirables tardifs potentiels.

Cas particuliers :

Personnes âgées : une augmentation du risque d'hématotoxicité a été décrite chez les personnes âgées (≥ 70 ans).

Insuffisance rénale : le traitement par Lutathera® est contre-indiqué chez ces patients avec un DFG < 30 ml. min-1. Le seul facteur de risque de toxicité rénale aiguë ou chronique (tous grades) identifié à ce jour est l'hypertension artérielle. Cette toxicité est associée significativement à une anémie.

Insuffisance hépatique : le traitement par Lutathera® n'est pas recommandé chez ces patients.

Population pédiatrique : il n'y a pas d'utilisation pertinente de Lutathera® dans la population pédiatrique dans l'indication du traitement des TNE-GEP.

Connaître les effets indésirables (7)

Le profil de sécurité général établit par l'EMA de Lutathera® se base sur des données groupées de patients ayant participé à des essais cliniques principalement NETTER-1 phase III et Erasmus phase I/II (patients néerlandais).

L'EMA recommande une vigilance particulière pour ce qu'elle considère **comme une nouvelle classe thérapeutique orpheline (8).**

Nausées et vomissements

Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients recevant le traitement par Lutathera® sont les nausées et les vomissements qui se produisent au début de la perfusion, respectivement, chez 58,9 % et 45,5 % des patients. La relation de causalité entre les nausées/ vomissements et Lutathera® est difficile à déterminer en raison de l'effet émétisant de la perfusion concomitante d'acides aminés administrés pour protéger les reins. Un point de vigilance est cependant l'hyperkaliémie infra-clinique post perfusion d'acides aminés.

Toxicité hématologique

Compte tenu de la toxicité de Lutathera® sur la moelle osseuse, les effets indésirables les plus probables sont liés à la toxicité hématologique : thrombopénie (25 %), lymphopénie (22,3 %), anémie (13,4 %), pancytopénie (10,2 %).

Autres effets secondaires

D'autres effets indésirables très fréquents rapportés incluent fatigue (27,7 %) et perte d'appétit (13,4 %).

Syndrome myélodysplasique et leucémie aiguë (LA)

Des syndromes myélodysplasiques (SMD) de survenue tardive et des leucémies aiguës (LA) ont été observés après le traitement par Lutathera®, apparaissant en moyenne 28 mois (9 à 41) pour le SMD et 55 mois (32 à 125) pour la LA après la fin du traitement.

L'étiologie de ces néoplasies myéloïdes secondaires liées au traitement n'est pas clairement établie. Des facteurs comme un âge > 70 ans, une insuffisance rénale, des cytopénies préexistantes, le nombre de traitements antérieurs, une exposition antérieure aux agents chimiothérapeutiques (en particulier les agents alkylants) et une radiothérapie antérieure constitueraient des risques potentiels et/ ou des facteurs prédictifs pour le SMD/LA.

Crises hormonales

Des crises liées à la libération excessive d'hormones ou de substances bioactives peuvent survenir à la suite du traitement par Lutathera®. C'est pourquoi, dans certains cas (p.ex. patients dont les symptômes sont peu contrôlés pharmacologiquement), une hospitalisation de nuit doit être envisagée. Il est en effet recommandé de respecter une période de « washout » des analogues retard de la somatostatine (21 jours) et un relai par la forme sous cutanée peut être proposé ce qui réduit à 24 heures la fenêtre thérapeutique.

Les critères d'interruption définitive du traitement par Lutathera® sont (extrait des résumés et caractéristique du produit) :

- Insuffisance cardiaque sévère (définie comme étant de grade III ou IV de la classification NYHA) ;
- Grossesse ;
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients de ce médicament ;
- Si des réactions indésirables spécifiques persistent ou réapparaissent, comme l'hématotoxicité retardée de grade 3-4 (G3-G4). Il faut noter que la lymphocytopénie isolée n'est pas un critère de concession temporelle ou posologique même si elle est sévère.

Les critères de Toxicité Modifiant la Dose (TMD) :

- Thrombocytopénie de grade 2 ou supérieur (CTCAE) (< 75 000/mm^3) ;
- Toute toxicité hématologique de grade 3 ou supérieure au grade 3 ;
- Toxicité rénale ;
- Toxicité hépatique ;
- Toute autre toxicité de grade 3 ou 4 selon les critères CTCAE **potentiellemen**t liée à Lutathera®.

Conduite à tenir dans la conduite du traitement en cas de TMD

1. Suspendre le traitement ;
2. Surveiller les paramètres biologiques toutes les 2 semaines ;
3. Les règles d'adaptation de la posologie recommandées sont les suivantes :

a. Si la toxicité observée persiste au-delà de 16 semaines après la dernière perfusion, le traitement par Lutathera® doit être arrêté définitivement.

b. Si la toxicité observée se résout dans les 16 semaines qui suivent la dernière perfusion, il est possible de continuer le traitement en perfusant (3,7 GBq) (concession posologique de 50 %).

- Si la demi-dose est bien tolérée (c.-à-d. que la TMD ne réapparaît pas), la ou les administrations suivantes du traitement peuvent être poursuivies avec la dose complète (c.-à-d. 7,4 GBq).
- Si la toxicité réapparaît après le traitement avec une demi-dose, le traitement par Lutathera® doit être interrompu.

Conclusion

Ce qu'il faut savoir mettre en œuvre absolument pour la RIV des TNE c'est la multidisciplinarité, nourrie quotidiennement de la collaboration entre médecins spécialistes et non spécialistes de médecine nucléaire et formalisée par la participation aux RCP.

Plus spécifiquement, à l'attention des médecins nucléaires, la RIV induit obligatoirement une inflexion clinique de la formation et de la pratique.

Références

1. https://www.asn.fr/l-asn-informe/publications/rapports-de-l-asn/la-surete-nucleaire-et-la-radioprotection-en-france-en-20213
2. https://www.snmmi.org/AboutSNMMI/Content.aspx?ItemNumber=29883
3. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, *et al*. N Engl J Med 2017 ; 376 : 125-35.
4. https://www.snfge.org/content/11-neoplasies-neuroendocrines-nne-digestives#ancre6487
5. https://www.youtube.com/watch?v=6E-35zFrtyk

6. Strosberg JR, Al-Toubah T, Pell E, Smith J, Haider M, Hutcchinson T, *et al.* Risk of Bowel Obstruction in Patients with Mesenteric or Peritoneal Disease Receiving Peptide Receptor Radionuclide Therapy J Nucl Med 2021; 62:69–72 DOI: 10.2967/jnumed.120.242875

7. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_en.pdf

8. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu307523

Take home messages

La radiothérapie peptidique est une nouvelle classe thérapeutique.

C'est une pratique multidisciplinaire.

L'évaluation du bénéfice repose sur la mise en évidence en imagerie de l'expression de la cible et sur l'évaluation de la pente de progression.

La toxicité limitante est principalement hématologique.

L'évaluation de la radioprotection est un élément clef de la mise en œuvre de ce traitement.

Le nouveau régime compassionnel permet d'étendre le 177LuDOTATATE à d'autres TNE et d'autres pathologies.

5

Les cinq points forts

- La radiothérapie interne vectorisée (RIV) est une nouvelle classe thérapeutique. Elle consiste à administrer par voie veineuse ou orale un radio pharmaceutique peptidique, qui va se fixer préférentiellement sur les cellules cibles cancéreuses.
- La principale indication en oncologie digestive est la tumeur neuroendocrine de l'intestin grêle métastatique. Elle doit être validée en RCP RENATEN.
- La RIV est une thérapie ciblée dont l'efficacité dépend de la cible qu'il faut évaluer préalablement par une scintigraphie dédiée.
- La tolérance est très bonne avec une toxicité limitante qui est principalement hématologique.
- Le patient devenant potentiellement irradiant et contaminant pour son entourage (urines, selles, salive, sang...), son niveau de radioactivité doit être contrôlé avant la sortie.

Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) : du diagnostic au traitement

Axel LE CESNE

Institut Gustave Roussy, 114 Rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif
axel.lecesne@gustaveroussy.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître l'épidémiologie et les circonstances diagnostiques
- Connaître les modalités diagnostiques et le bilan pré thérapeutique
- Connaître les indications de la chirurgie
- Connaître les indications des traitements médicaux
- Connaître l'intérêt de la biologie moléculaire

LIENS D'INTÉRÊT

Pharmamar, Déciphera

MOTS-CLÉS

GIST, Thérapeutique ciblée

ABRÉVIATIONS

Aucune

Introduction – Pathogénèse

Les GIST sont des tumeurs mésenchymateuses se développant dans la majorité des cas dans l'estomac et le grêle, plus rarement dans le rectum, le côlon, l'œsophage ou le mésentère. Leur incidence est estimée à environ 15 cas/ million d'habitants/ an, l'âge médian au diagnostic est d'environ 60 ans, et le *sex-ratio* est d'environ 1/1. Elles dérivent des cellules de Cajal ou d'un de leur précurseur, et sont typiquement de phénotype CD117/KIT+ et DOG-1+. Elles présentent très fréquemment des mutations activatrices des gènes codant pour les récepteurs tyrosine-kinase KIT ou PDGFRA mais également dans le complexe SDH (GIST syndromiques dites SDH déficients) et plus récemment des mutations sur d'autres voies cellulaires (BRAF, EGFR, NTRK...) ont été mises en évidence. Initialement considérées comme une entité homogène sur le plan nosologique, les GIST constituent en fait un ensemble hétérogène sur le plan de la biologie moléculaire, du comportement clinique et de la réponse au traitement. Les GIST sont généralement sporadiques ce qui n'impose pas de consultation d'oncogénétique en dehors des rares cas associés à des syndromes familiaux.

Biopsies, analyse histologique et moléculaire

L'indication d'une ponction-biopsie (par voie écho-endoscopique, percutanée ou opératoire) doit être discutée au cas par cas. Un tel geste comporte un risque hémorragique et potentiellement de dissémination péritonéale lorsqu'elle est faite par voie percutanée ou cœlioscopique. Elle est recommandée en pré-opératoire de manière générale dans les sarcomes. Si la tumeur est résécable et que le patient est opérable, une ponction biopsie préopératoire doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire. Elle est indispensable si le choix du traitement repose sur un diagnostic histologique certain.

La ponction sous écho-endoscopie peut être privilégiée par rapport à la voie percutanée dans les GIST non métastatiques. La biopsie doit être réalisée en centre spécialisé quand le risque de complication est important (GIST kystiques ou hémorragiques).

La biopsie doit être de taille suffisante pour le diagnostic histologique et permettre l'analyse mutationnelle. La double lecture des lames d'anatomo-pathologie en centre expert de référence est recommandée par l'INCa pour tous les sarcomes, dont les GIST (RRePS, réseau de référence en pathologie des

FMC HGE : Organisme certifié Qualiopi pour la catégorie "actions de formation"

sarcomes). Elle permet de limiter les erreurs diagnostiques et d'améliorer la prise en charge thérapeutique. Elle a en outre l'avantage de favoriser le génotypage des GIST.

La recherche de mutations spécifiques par une technique de biologie moléculaire fait désormais partie de la pratique courante dans la prise en charge des GIST, du fait de son intérêt théranostique. Le génotypage des GIST est recommandé à l'exception des GIST à très bas risque de récidive.

Le type de mutation a une influence sur le pronostic et l'efficacité du traitement en situation adjuvante et métastatique. Les mutations de *KIT* (environ 75 % des cas) sont variables dans leur localisation et leur nature (délétions, duplications, substitutions...). La mutation siège le plus souvent sur l'exon 11 de *KIT* (environ 65 % des cas). Les autres mutations de *KIT* siègent sur l'exon 9 (moins de 10 % des GIST localisées, 15 % environ des GIST métastatiques) et plus rarement sur d'autres exons. Les mutations de *PDGFRA* (10 % environ des GIST localisées, 3 % environ des GIST métastatiques) siègent le plus souvent sur l'exon 18 et sont le plus souvent une substitution D842V.

Dans 10-15 % des cas environ, on ne retrouve pas de mutation de *KIT* ou de *PDGFRA*. Ces GIST qui étaient regroupées sous le terme Wild-Type (WT) correspondent en fait à un groupe hétérogène, où d'autres anomalies moléculaires sont souvent retrouvées : mutations des gènes *NF1, BRAF, KRAS, NRAS*, mutations ou pertes d'expression de sous-unités de la SDH, fusion du gène *NTRK*. Ces maladies sont différentes sur le plan clinique, moléculaire et pronostique et ne répondent pas forcément aux mêmes traitements de plus en plus personnalisés et adaptés à ces altérations géniques spécifiques.

Traitement chirurgical

Petites GIST (Taille < 2 cm)

Des études (notamment autopsiques) suggèrent une prévalence élevée de GIST gastriques de petite taille (< 10 mm de diamètre) chez l'adulte après 50 ans, dont l'évolutivité n'est pas certaine et qui pourraient même régresser. La mutation de *KIT* est un phénomène précoce, mais d'autres anomalies seraient responsables de l'évolutivité ou non de ces petites GIST. Le risque d'évolution maligne des GIST de l'estomac semble très faible ou nul quand elles mesurent moins de 2 cm. De ce fait, le choix entre surveillance ou résection est licite pour les GIST de l'estomac asymptomatique de moins de 2 cm. L'exérèse endoscopique de ces petites GIST gastriques est une option qui doit être à l'avenir validée dans un essai prospectif. Une surveillance par endoscopie ou mieux par écho-endoscopie par exemple à 6 mois, 18 mois puis tous les 2 ans, à adapter en fonction du contexte, semble raisonnable.

Pour les GIST du rectum ou du grêle de moins de 2 cm de diamètre, la résection est la règle malgré une taille limitée du fait du risque évolutif (index mitotique souvent élevé).

Autres GIST localisées

La résection chirurgicale complète en monobloc de la tumeur est le seul traitement potentiellement curatif. Il est essentiel d'éviter une perforation per-opératoire qui entraîne un risque de récidive majeur du fait d'une dissémination péritonéale. Il n'existe pas de consensus sur la marge optimale de résection, qui peut probablement être limitée. Une chirurgie préservant les organes peut être discutée si elle est réalisable avec une marge microscopiquement saine. Le curage ganglionnaire n'est pas systématique, car les métastases ganglionnaires sont rares et le risque de récidive ganglionnaire limité, sauf dans les formes pédiatriques. En cas de doute, un picking ganglionnaire est recommandé.

Le cas des résections microscopiquement incomplète (R1) reste l'objet de discussions au cas par cas, car d'une part il n'a pas été démontré qu'une résection R1 était associée à un moins bon pronostic, et d'autre part qu'une reprise chirurgicale, qui n'est pas toujours un geste simple, n'a pas démontré de bénéfice sur la survie globale.

Pour les tumeurs localement avancées, une exérèse large parfois mutilante n'est licite que si elle est complète. Cette attitude agressive est à moduler en fonction des organes concernés et du terrain. L'alternative d'un traitement néo-adjuvant est judicieuse quand la résection semble importante ou incertaine en préopératoire, pour limiter le geste chirurgical initial et augmenter les chances de résection complète. La chirurgie est alors envisagée quand la réponse maximale est observée (généralement après 6 à 12 mois de traitement). Il faut tenir compte du risque de complications sévères liées à la tumeur primitive (hémorragie, perforation, rupture tumorale) sous imatinib, même s'il est limité. Cette approche doit être réservée à des centres experts.

Pour les tumeurs d'emblée métastatique (dans la vaste majorité des cas péritonéales et hépatiques) l'imatinib est le seul traitement de première ligne. La chirurgie n'est pas recommandée initialement au stade métastatique, mais peut être discutée en seconde intention chez les patients répondeurs sous traitement médical (déconseillée dans un contexte de progression). Une telle chirurgie doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et doit être réalisée par une équipe entraînée. L'imatinib peut être arrêté la veille de la chirurgie et repris dès que le transit le permet.

En cas de découverte per-opératoire d'une maladie métastatique lors de la résection de la tumeur primitive, il n'a pas été démontré de bénéfice d'une chirurgie de cytoréduction initiale des métastases mais la résection du primitif suivi d'un traitement médical est indiquée.

Après exérèse de métastases chez un patient en cours de traitement, la poursuite de l'imatinib est indispensable.

Après résection à visée curative

L'estimation du risque de récidive est primordiale pour l'indication ou non d'un traitement adjuvant, et pour adapter la surveillance. L'imatinib est en effet le traitement adjuvant standard après résection R0 d'une GIST à haut risque de récidive et est de moins en moins indiqué en cas de risque intermédiaire (études en cours).

La classification histo-pronostique du risque de récidive la plus utilisée est fondée sur la taille de la tumeur et l'index mitotique et a été établie en 2002 lors d'un consensus (Miettinen). L'index mitotique est le facteur pronostique de récidive le plus important (et la perforation si elle survient). Le nombre de mitoses doit être évalué sur 5 mm^2. D'autres

paramètres topographiques, histologiques, immuno-histochimiques et moléculaires impactent le risque de récidive. La classification TNM (UICC TNM8) n'est pratiquement jamais utilisée.

Imatinib en situation adjuvante

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été attribuée à l'imatinib en adjuvant en 2009 avec un intitulé qui ne fait mention ni de risque chiffré de récidive ni de durée de traitement : « traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST KIT (CD117) positive ; les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités ».

La durée du traitement adjuvant par imatinib recommandée est de 3 ans dans les GIST à haut risque de récidive, et d'au moins 3 ans dans les GIST perforées. Il est possible qu'une durée plus longue soit plus efficace (études en cours). L'inclusion des patients dans ces essais doit être favorisée.

En cas de rupture tumorale, en pré ou per-opératoire, le risque de récidive sous forme de sarcomatose péritonéale est majeur. La durée optimale du traitement adjuvant n'est pas définie chez ces patients virtuellement métastatiques qui pourraient bénéficier d'un traitement jusqu'à progression. Le type de rupture est également à l'étude, certaines ruptures étant moins pourvoyeuses de sarcomatose péritonéale que d'autres (type morcellement de la tumeur en per-opératoire).

La détermination du génotype de la tumeur est recommandée avant la mise en route d'un traitement adjuvant.

Les patients ayant une mutation de l'exon 11 de *KIT* (environ 60 % des patients) sont les plus à même de tirer profit du traitement adjuvant par imatinib. Ceux ayant une mutation de *PDGFRA* de type D842V de l'exon 18 (environ 20 % des GIST de l'estomac), mutation de résistance complète à l'imatinib, ne tirent pas de bénéfice du traitement adjuvant. D'un autre côté, leur risque de récidive spontané est très faible. Le bénéfice du traitement adjuvant dans les GIST sans mutation de *KIT*/ou *PDGFRA* ou ayant une mutation de l'exon 9 de *KIT* est mal connu. Certains préconisent l'imatinib à 800 mg/j en adjuvant en cas de mutation de l'exon 9 de *KIT* par analogie à la situation métastatique malgré l'absence d'étude spécifique, cette attitude n'est pas partagée par la plupart des experts français et par les résultats de certaines études rétrospectives).

Le traitement adjuvant n'est pas recommandé en cas de GIST liée à une perte d'expression ou une mutation de la SDH (GIST SDH déficiente) ou dans le cadre d'une neurofibromatose (mutation *NF1*).

Il sera important à l'avenir de mieux caractériser le risque de récidive individuel afin de mieux déterminer les patients qui bénéficient le plus du traitement adjuvant d'une durée prolongée.

Surveillance

L'exposition aux rayonnements ionisants et ses risques à long terme doit être prise en compte, d'autant plus que le patient est jeune et que la GIST a un risque de récidive bas.

Le scanner spiralé abdomino-pelvien, ou IRM abdominale, est recommandé pour la surveillance des patients opérés tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans pour les GIST à haut risque de rechute puis tous les 6 mois pendant 2 ans, puis annuels pendant 5 ans. Dans les GIST à risque intermédiaire de rechute une surveillance tous les 6 mois pendant 5 ans puis annuellement ensuite semble suffisant. Dans les GIST à faible risque de récidive, une surveillance annuelle est suffisante. On ne recommande pas de surveillance particulière dans les GIST à très faible risque de rechute. L'IRM abdominale est une alternative au scanner (en alternance avec des échographies).

GIST avancées

La première ligne de traitement en 2023 reste l'imatinib (études d'alternances/rotationnelles en cours). La dose standard d'imatinib est de 400 mg/j.

Même en situation tumorale avancée, le génotypage des tumeurs est recommandé : les GIST avec mutation de l'exon 11 de *KIT* sont les plus sensibles à l'imatinib. La posologie de 800 mg/j d'emblée est de moins en moins recommandée en cas de GIST avec une mutation de l'exon 9 compte tenu d'études rétrospectives récentes (aucune étude randomisée menée).

Les GIST WT ont une sensibilité faible à l'imatinib. Des études sont en cours dans ces formes rares de GIST (surtout avec des facteurs anti-angiogéniques). L'imatinib est inactif chez les patients ayant une mutation de l'exon 18 de *PDGFRA* de type D842V. Dans cette situation l'avapritinib (Ayvakit®) vient d'obtenir en 2020 son AMM en première ligne de traitement (y compris en situation néo-adjuvante en cas de GIST gastrique localement avancée).

En situation métastatique, l'imatinib doit être poursuivi jusqu'à progression, intolérance ou refus du patient. Une augmentation de dose de l'imatinib ou un changement d'inhibiteur de tyrosine-kinases doivent être discutés en cas de progression. Un dosage du taux plasmatique résiduel d'imatinib peut être utile, des taux plasmatiques bas d'imatinib étant associés à un temps jusqu'à progression et un bénéfice clinique moindres.

En cas de progression focale, un traitement local (radio-fréquence, cryothérapie, radiothérapie stéréotaxique) associé à la poursuite de l'imatinib (à la même dose ou à dose augmentée en cas de mutation de l'exon 9 ou de sous exposition plasmatique si la tolérance le permet) se discute. En cas de progression multifocale, l'inclusion dans un essai thérapeutique avec une nouvelle molécule, une augmentation des doses d'imatinib à 800 mg (qui se discute surtout en cas de taux plasmatique bas d'imatinib) ou un changement d'inhibiteur de tyrosine-kinase sont indiqués.

Le sunitinib (sutent®) est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF). Le sunitinib est particulièrement actif dans les GIST WT, les GIST ayant une mutation initiale de l'exon 9 de *KIT* et les GIST ayant une mutation initiale de l'exon 11 de *KIT* mais ayant développé une nouvelle mutation dans les exons 13 et 14 de *KIT*. Il s'agit du seul inhibiteur de tyrosine-kinase ayant une AMM (2006) en deuxième ligne. La posologie classique (AMM) est de 50 mg/j 4 semaines

sur 6. Un traitement continu à la dose de 37,5 mg/j a une efficacité similaire dans les GIST avec une tolérance comparable. Pour une meilleure observance, le traitement doit être personnalisé (posologie, schéma intermittent ou continu) selon la tolérance et les caractéristiques des patients.

Le regorafenib (stivarga®) est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase, agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF). Il s'agit du seul inhibiteur de tyrosine-kinase ayant une AMM en troisième ligne. La dose préconisée est de 160 mg/j 3 semaines sur 4. Comme pour tous les ITK, la prévention et la prise en charge des effets secondaires, l'adaptation des doses à la tolérance, et la personnalisation du traitement, sont essentiels pour l'observance.

Le riprétinib (Quinlock®) est aussi un puissant inhibiteur oral de tyrosine-kinase, agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires et sur toutes les formes (actives et inactives) du récepteur KIT. Il s'agit du seul inhibiteur de tyrosine-kinase ayant une AMM en 2021 en quatrième ligne. La dose préconisée est de 150 mg/j. Le riprétinib est particulièrement efficace sur certaines mutations impliquées dans les mécanismes de résistance (sur la zone catalytique terminal du récepteur KIT, exon 17-18).

Autres molécules

Le larotrectinib (Vitrakvi®) (non remboursé) est efficace en cas de fusion du gène *NTRK* à rechercher pour les GIST sans mutation *KIT* et *PDGFRA.* De nouvelles autres molécules prometteuses font l'objet d'études en cours notamment après échappement à toutes les lignes thérapeutiques disponibles. Il s'agit principalement d'inhibiteurs multikinases ayant une efficacité sur des mutations de *KIT* classiquement dites secondaires (exon 13-14/17-18) (THE-630, lenvatinib...). Des essais thérapeutiques testant des combinaisons multiples, de l'immunothérapie, des approches locorégionales innovatrices sont également à l'étude.

Conclusion

Grâce à l'imatinib, des progrès considérables ont été accomplis en une vingtaine d'années, que ce soit dans la définition et la classification de ces tumeurs, dans la compréhension de leurs mécanismes moléculaires et dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cette néoplasie rare. Le traitement des GIST constitue toujours en 2023 le modèle de thérapie ciblée en oncologie. Plus de 90 % des patients traités par imatinib en situation de rechute bénéficient de cette thérapie ciblée en première ligne de traitement et leur médiane de survie est passée de 18 mois avant 2000 à plus de 75 mois en 2023. Cette révolution thérapeutique qui a transformé le devenir des patients métastatiques a conduit à reconsidérer les attitudes médicales et chirurgicales et la durée de la prise en charge de ces patients.

Les avancées successives observées dans les GIST ont ouvert parallèlement des perspectives considérables dans d'autres pathologies tumorales.

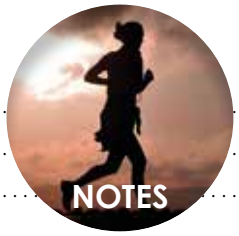
Bibliographie

- Casali PG, Blay JY, Abecassis N, *et al.*
- Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
- Ann Oncol. 2022 Jan;33(1):20-33. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.005. Epub 2021 Sep 21.

5

Les cinq points forts

- Les GIST sont des tumeurs mésenchymateuses se développant majoritairement dans l'estomac et le grêle, caractérisées par un profil immunohistochimique spécifique cKIT/CD 117+, DOG1 +
- Les GIST de taille inférieure à 2 cm peuvent être, en fonction de leur localisation et de leurs caractéristiques histologiques, simplement surveillées.
- La résection complète en monobloc de la tumeur est le seul traitement potentiellement curatif.
- L'estimation du risque de récidive par la classification de Miettinen permet de poser l'indication d'un traitement adjuvant.
- L'imatinib est le traitement de référence en situation adjuvante après résection d'une GIST à risque élevé de récidive et en 1re ligne de traitement métastatique. L'utilisation du sunitinib est validée en 2e ligne de traitement, celle de régorafénib en 3e ligne.


NOTES

Traitements oncologiques des adénocarcinomes pancréatiques localisés

Lilian SCHWARZ [1, 2]

(1) Rouen University Hospital, Department of Digestive Surgery, F-76000 Rouen, France
(2) Normandie Rouen University, UNIROUEN, UMR 1245 INSERM, Rouen University Hospital, Department of Genomic and Personalized Medicine in Cancer and Neurological Disorders, F-76000, Rouen, France

lilian.schwarz@chu-rouen.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la définition des cancers résécables, « borderlines » et localement avancés
- Connaître les options thérapeutiques en cas de cancer résécable et leurs résultats
- Connaître les options thérapeutiques en situation d'induction et les indications de résection chirurgicale

LIEN D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt avec sa communication

MOTS-CLÉS

Adénocarcinome du pancréas ; Résécabilité et résécabilité secondaire ; Traitement néoadjuvant et d'induction

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Résumé

Bien que la chirurgie soit le seul traitement potentiellement curatif, une survie prolongée ne peut se concevoir sans chimiothérapie (CT) systémique associé (CT d'induction, néoadjuvante et/ou adjuvante). Les objectifs des équipes médico-chirurgicales doivent donc être la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique complet permettant de classer la tumeur selon le stade de resécabilité anatomique, tout en prenant en considération les situations dites « limites » ou « borderline ». Des données importantes semblent montrer un intérêt au recours à CT néoadjuvante pour l'adénocarcinome résécable, mais la supériorité de cette approche n'est pas encore complètement démontrée. La prise en charge oncologique dépend strictement des critères anatomiques, pour la décision des traitements dits d'induction. La CT est la référence, en première intention pour les formes non résécables d'emblée (*borderline* et localement avancé non résécable), mais la place de la radio-chimiothérapie complémentaire ou de clôture n'est pas clairement définie. La sélection des patients potentiellement candidats à une exérèse chirurgicale après traitement d'induction, correspond à des bilans de réévaluation complet lors de chaque changement de stratégie et répond à des critères bien précis. L'objectif d'une exérèse R0, doit rester la priorité et l'évaluation de la résécabilité secondaire doit être faite dans des centres habitués à la prise en charge de ces patients.

Introduction

L'adénocarcinome canalaire pancréatique (AP) reste une maladie dévastatrice et s'est hissé au rang de troisième cause de mortalité liée au cancer. En 2021, on estime que le cancer du pancréas touchera 60 430 patients aux États-Unis et sera responsable d'environ 48 220 décès (1). Parmi toutes les modalités de traitement, la chirurgie constitue la seule option curative ; cependant, seuls 15 à 20 % des patients sont candidats à une résection. Même chez ces patients, dont la maladie semble localisée, les taux de récidive à distance sont élevés, ce qui se traduit par une survie globale (SG) à 5 ans de 10 % avec la chirurgie seule (2). Ces taux élevés d'échec

à distance suggèrent que l'AP est une maladie systémique au moment du diagnostic, même dans le cadre d'une maladie localisée sur le plan anatomique.

Des recherches considérables ont été consacrées à l'amélioration de la survie des patients atteints d'AP et, grâce à une meilleure compréhension de la biologie tumorale et à de nouvelles combinaisons de thérapies systémiques, la SG à 5 ans, tous stades confondus, a finalement atteint la barre des 10 % (*https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html. Accessed 23 May 20.*). Bien que ces progrès soient encourageants, il reste encore une grande marge d'amélioration. Pour optimiser la prise en charge des patients présentant un AP localisé, plusieurs points sont essentiels à prendre en considération :

- Appréhender les critères précis de résécabilité, en intégrant les données cliniques et biologiques, sans se focaliser sur les seuls critères anatomiques et radiologiques.
- Adapter la stratégie thérapeutique en accord avec ces critères de résécabilité en intégrant la place respective de la chimiothérapie (CT) néoadjuvante, d'induction, de la radiochimiothérapie (RCT) et de la chirurgie d'exérèse.
- Connaître les options thérapeutiques en cas de cancer résécable et leurs résultats
- Connaître les options thérapeutiques en situation d'induction et les indications de résection chirurgicale

Classification anatomique

Historique et définition

Il est bien établi que le pronostic des patients opérés pour un AP dépend fortement du statut histopathologique, et en particulier des marges d'exérèse chirurgicale. En effet, l'exérèse complète en marges microscopiquement négatives (résection R0) est associée au meilleur pronostic postopératoire. À noter que la définition consensuellement admise pour une exérèse R0 est une distance entre la tumeur et la marge chirurgicale de 1 mm, depuis les travaux de Delpero et collaborateurs en 2014 (3). À l'inverse, les patients opérés avec exérèse chirurgicale dont les marges sont histologiquement positives (résection R1) présentent une durée de SG plus courte dans la plupart des séries (4-7). De plus, les patients présentant une maladie résiduelle macroscopique (R2) après la chirurgie ont un pronostic similaire à celui des patients opérés sans exérèse tumorale (laparotomie exploratrice) et qui sont traités dans un but palliatif.

Pour ces raisons, la probabilité d'obtenir une exérèse avec des marges chirurgicales saines R0 est une considération majeure pour déterminer si un patient est un candidat potentiel pour une pancréatectomie à visée carcinologique (8). Une évaluation précise de la résécabilité représente la composante la plus critique du bilan préthérapeutique.

Telle qu'elle a été décrite pour la première fois dans les années 1990 (9,10), la résécabilité « borderline » ou « marginale » était une désignation anatomique utilisée pour décrire les tumeurs qui semblaient envahir la veine mésentérique supérieure (VMS) et/ ou la veine porte (VP), l'artère hépatique, l'artère mésentérique supérieure (AMS) ou les organes adjacents sur l'imagerie en coupe, car la prise en charge chirurgicale était associée à des taux élevés de marges positives, de complications postopératoires, de récidive et de mortalité précoce.

La plupart des définitions de la résécabilité anatomique des AP évalue l'extension locorégionale et vasculaire mésentérique (8,11). Ces définitions reposent sur 5 observations cliniques :

- La résection complète de la tumeur primaire et des ganglions lymphatiques régionaux est obligatoire pour la survie à long terme ;
- Plus l'extension locorégionale et vasculaire (VMS-VP, AMS en particulier) est importante, plus le risque d'exérèse R1/R2 augmente ;
- La réalisation d'une résection veineuse (VMS-VP) et/ou de l'artère hépatique, mais pas de l'AMS, lors de la pancréatectomie est associée à des résultats oncologiques acceptables ;
- Le « downstagin » des cancers localement avancés est possible après l'administration d'agents cytotoxiques conventionnels ;
- La CT et la RCT peuvent être utilisées pour sélectionner les patients dont la physiologie et la biologie tumorale sont favorables et qui peuvent bénéficier de gestes de pancréatectomies élargies.

Les deux définitions les plus souvent utilisées dans la littérature, toutes deux basées sur les données d'imagerie scanographique, sont celles proposées par l'équipe du MD Anderson Cancer Center (MDACC) (12) et celle adoptée lors d'une conférence de consensus américaine et modifiée ultérieurement par le National Comprehensive Cancer Network (8).

En synthèse, les critères anatomiques utilisés désignent un AP

- résécable en l'absence de preuve d'une atteinte significative de la veine porte ou veine mésentérique ou artérielle,
- à la limite de la résécabilité, ou « borderline » en présence de signe évocateur d'un envahissement veineux ou artériel mésentérique mineur à modéré,
- non résécable, en présence de signes d'occlusion veineuse porto-mésentérique non reconstructible ou d'atteinte artérielle significative.

En 2006, le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a donc adopté le terme « borderline resectable » pour décrire les cancers localisés considérés comme présentant un risque élevé de résection en marge positive et d'échec du traitement après chirurgie première, et pour lesquels l'administration d'un traitement néoadjuvant ou d'induction devait être proposé. Bien que cette approche nous paraisse logique en 2022, l'ISGPS (International Surgery Group of Pancreatic Surgery) recommandait encore la chirurgie première pour ces lésions *borderline* en 2014 (13). Et il aura fallu attendre les résultats de l'étude ESPAC-5F pour confirmer que la chirurgie première n'était pas à proposer dans cette situation d'AP avec envahissement vasculaire, même si techniquement extirpable (14).

La définition de la résécabilité de l'AP a été revue et affinée, avec en 2018, l'adoption d'une classification consensuelle internationale (14) (**tableau 1**, **figures 1 à 4**).

Tableau 1 : Résécabilité des adénocarcinomes canalaires pancréatiques, selon l'extension des envahissements veineux et artériels mesentériques et coeliaques

	Resecable	*Borderline* Resecable	Localement Avancé Non Resecable
Métastases à distance	Absence	Absence	Absence (presence de metastases ganglionnaires extrarégional)
Envahissement artériel	Absence de contact arteriel (TC, AMS, AHC)	Atteinte céphalique ou du crochet : - Contact tumoral de l'AHC sans extension au TC ou à la bifurcation artérielle hépatique autorisant une résection complete avec reconstruction - Contact tumoral de l'AMS <180° - Contact tumoral de variantes anatomiques arterielles Atteinte corporéocaudale : - Contact tumoral du TC <180° - Contact tumoral du TC >180° sans envahissement de l'aorte et avec respect de l'AGD.	Atteinte céphalique ou du crochet : - Contact tumoral de l'AMS >180° - Contact tumoral du TC >180° Atteinte corporéocaudale : - Contact tumoral du TC ou de l'AMS > 180° - Contact tumoral du TC avec envahissement de l'aorte
Envahissement veineux	Absence de contact veineux au niveau de la VMS ou de la VP, OU contact veineux sans irrégularité du contour de la veine.	Contact tumoral de la VMS/VP >180°, Contact tumoral <180° irrégularité du contour de la veine mais respect distal et proximal autorisant une résection vasculaire oncologique Contact tumoral de la VCI	Atteinte céphalique ou du crochet : - Axe VMS/VP non accessible à une reconstruction chirurgicale en raison de l'envahissement tumoral, ou occlusion veineuse - Envahissement veineux des principales veines jéjunales de drainage veineux mesenterique, contre indiquant une reconstruction Atteinte corporéocaudale : - Axe VMS/VP non accessible à une reconstruction chirurgicale en raison de l'envahissement tumoral, ou occlusion veineuse

AGD : Artère gastroduodenale ; AHC : Artère hépatique commune ; AMS : Artère mésentérique supérieure ; TC : Tronc coeliaque ; VCI : Veine cave inférieure. (selon la classification NCCN 2019, ISAJI 2018)

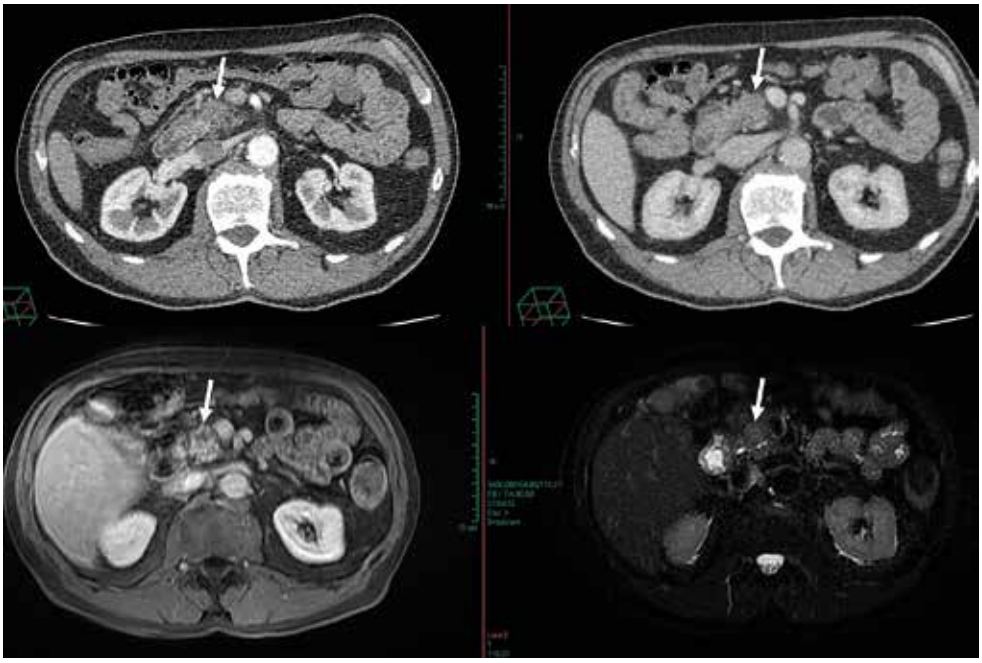
La dichotomie est à présent plus claire, permettant même de distinguer les atteintes veineuses des atteintes artérielles.

Une atteinte « *borderline* veineux » correspond à l'envahissement isolé de l'axe mesentéricoportal (VMS/VP seule) et est définie par un contact tumoral de 180 degrés ou plus ou par un envahissement VMS/VP avec réduction de calibre ou occlusion bilatérale, et ne dépassant pas le bord inférieur du duodénum.

Une atteinte « *borderline* artérielle » correspond à un envahissement artériel avec ou sans envahissement veineux. Elle est définie par :

- un contact tumoral avec l'AMS et/ ou le tronc cœliaque inférieur à 180 degrés sans présenter de sténose ou de déformation ;
- un contact tumoral avec l'artère hépatique commune sans atteinte de l'artère hépatique propre et/ou du tronc cœliaque.

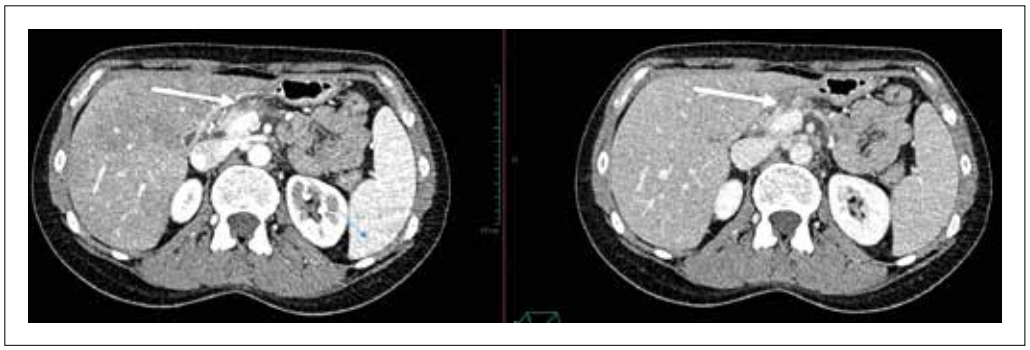
Figure 1 : AP résécable. Absence de contact veineux. Tumeur peu hypodense en scanner ayant nécessité un complément de documentation pancréatique par IRM



Qualité de l'examen scannographique (15)

Avant toute décision thérapeutique, il est nécessaire de réaliser un bilan morphologique de qualité. L'examen de référence est le scanner (TDM). Selon la NCCN, l'exploration en TDM d'un patient suspect de présenter un AP requiert une

Figure 2 : AP isthmique, résécable d'emblée selon la définition du NCCN, présentant un contact veineux < 180°



technique d'exploration optimisée incluant des acquisitions multiphasiques après injection de produit de contraste (8). L'examen tomodensitométrique doit être hélicoïdal, réalisé avec des coupes millimétriques ou inframillimétriques, réalisé après ingestion orale d'un verre d'eau et injection de produit de contraste iodé, mais aussi permettre des reconstructions multi-planaires. Les temps d'acquisition doivent être respectés : au temps pancréatique (entre 35 et 50 secondes après l'injection, le plus souvent à 45 secondes) centrées sur la glande pancréatique et au temps portal sur la région abdomino-pelvienne (15).

L'examen d'imagerie doit être réalisé dans un délai de 1 mois avant l'initiation du traitement, dans le cas contraire, il doit être renouvelé.

Figure 3 : AP *borderline* artériel. Envahissement veineux (VMS) < 180° et artériel (AMS) < 180°

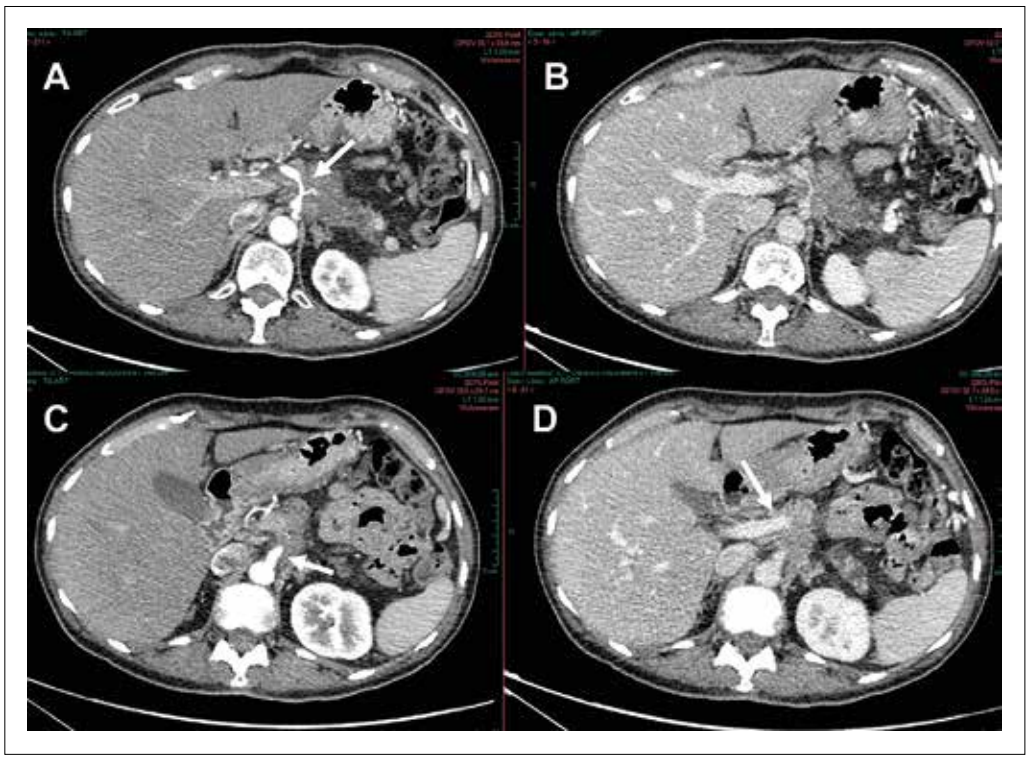
Récidive précoce et maladie systémique – prise en considération des situations *borderline* « biologique »

En pratique, l'utilisation exclusive de définitions anatomiques de la résécabilité a une valeur limitée en ce qui concerne l'estimation du pronostic chez les patients atteints de AP localisé, car chaque stade anatomiquement défini comprend en fait une population cliniquement hétérogène. En effet, plus de 50 % des patients atteints de cancers résécables ne seront pas opérés, et la durée de survie des patients inopérables atteints de cancers résécables est similaire à celle des patients atteints de maladies métastatiques (16).

De plus, bien que le taux de survie à 5 ans des patients ayant bénéficié d'une séquence de traitement complet (chirurgie + CT adjuvante) soit d'environ 30 %, le taux de récidive dans les 2 premières années est de plus de 50 % (17,18).

Ainsi, aucune définition de la résécabilité anatomique existant ne permet d'identifier de manière adéquate les patients dits « bons candidats » pour la chirurgie.

Figure 4 : AP localement avancé non résécable. Envahissement du TC > 180° et de l'AMS < 180°



L'équipe du MD Anderson a proposé, déjà en 2008, 2 sous-ensembles supplémentaires de patients, dits « à risque » ou « borderline » : les patients avec une suspicion de maladie métastatique (*borderline* biologique, *borderline* B) et les patients avec un état clinique sous-optimal ou des comorbidités médicales importantes nécessitant une évaluation prolongée ou une optimisation (*borderline* Clinique, *borderline* C). L'inclusion de ces 2 derniers groupes dans la catégorie des patients à la limite de la résécabilité permet une stadification précise de tous les patients qui présentent un AP nouvellement diagnostiqué. Les critères MDACC ajoutent donc aux critères anatomiques (type A) décrits précédemment 2 ensembles supplémentaires de critères pour l'AP de type B et de type C à la limite de la résécabilité (19).

Ce point est majeur, en particulier à l'ère du néoadjuvant (20). La résécabilité doit être évaluée en tenant compte des risques d'extension locorégionale et à distance. En raison de la variabilité et de l'hétérogénéité des tumeurs, de petites tumeurs peuvent présenter des caractéristiques invasives et métastatiques précoces. Le modèle de dissémination précoce de la maladie métastatique suggérant un processus précoce avant même qu'un volume critique de la tumeur primitive ne soit atteint, a été proposé pour l'AP (21).

Il est ainsi nécessaire de proposer un bilan préthérapeutique très précis avec un taux de CA19-9, un scanner thoracique, abdominal et pelvien selon des recommandations précises préalablement mentionnées et une IRM hépatique et potentiellement, dans certaines situations, une exploration chirurgicale par cœlioscopie.

CA 19-9 et marqueurs circulants

Ces hypothèses sont actuellement confirmées sur le plan clinique. L'étude de Groot *et al.* (17) a tenté de définir le meilleur seuil pour caractériser la récidive précoce. Le délai de survie sans récidive pour distinguer la récidive précoce de la récidive tardive était de 12 mois. Dans cette étude, les patients présentant une récidive précoce avaient des taux de survie à 1 et 2 ans après la récidive de 20 et 6 %, contre 45 et 22 % pour le groupe de récidive tardive ($p < 0,001$). Pour les patients présentant une récidive précoce, les médianes de survie sans maladie et de SG étaient respectivement de 6,5 et 13 mois. Ces résultats soulèvent la question d'un risque biologique plus élevé pour une catégorie importante de patients, et documente la notion de maladie métastatique précoce.

Les recommandations actuelles vont dans ce sens et notamment celle de l'ASCO (22). En effet, selon ces recommandations, la chirurgie première ne doit être envisagée qu'en l'absence de maladie métastatique évidente, chez des patients en bon état général avec un profil de comorbidité autorisant une prise en charge chirurgicale majeure, en l'absence de contact vasculaire significatif, et avec un taux de CA19-9 « acceptable ». Le seuil retenu est estimé entre 200 et 500 unités. Ces critères éliminent les situations *borderline* A, B et C précédemment citées.

Ces propositions reposent sur les résultats de plusieurs études s'étant intéressées au risque de récidive précoce après chirurgie, identifiant systématiquement les taux de CA19-9 pré-thérapeutiques comme prédictifs, avec des valeurs seuil fréquemment supérieur à 200 unités (23,24).

Pour aller plus loin dans le rationnel de maladie métastatique et de risque de récidive précoce, dans l'étude CLUSTER, Gemenetzis *et al.* ont rapporté que les patients ayant reçu une CT néoadjuvante présentaient un nombre total de cellules tumorales circulantes significativement plus faible que les patients non traités éligibles pour une résection d'emblée. Dans l'analyse de régression logistique multivariable, le nombre préopératoire de cellules tumorales circulantes était le seul facteur prédictif de récidive précoce après chirurgie, tant chez les patients naïfs de CT que chez les patients ayant reçu une CT néoadjuvante (18). Le contrôle de la maladie circulante doit donc être pris en considération.

IRM hépatique – élément majeur du bilan préthérapeutique

La détection des métastases, en particulier hépatiques, est une des priorités du bilan d'extension en raison de la fréquence de la maladie métastatique au diagnostic et du probable effet délétère de la laparotomie en cas de maladie métastatique méconnue en imagerie. En effet, environ 50 % des AP sont métastatiques au moment du diagnostic, environ 75 % des métastases sont hépatiques, 20 % pulmonaires et 10 % sont ganglionnaires à distance (25).

Une IRM hépatique avec imagerie en pondération de diffusion doit être réalisée systématiquement en cas de lésion résécable pour caractériser toute lésion atypique à la TDM (26) et rechercher des métastases hépatiques occultes, même en l'absence de lésion hépatique visible à la TDM (27,28). Dans la série de Kim HW *et al.*, portant sur 167 patients, 32 % des lésions non caractérisées en TDM étaient des métastases en IRM. En cas de TDM hépatique normale, des métastases hépatiques sont détectées par l'IRM dans 5 à 10 % des cas, ce qui changeait la prise en charge thérapeutique (27,28).

À chaque stade, sa stratégie thérapeutique ?

Que dit la littérature ?

Résécable

Chirurgie première puis CT adjuvante

La résection chirurgicale en marge R0 est la pierre angulaire du traitement curatif de l'AP résécable. Il a été démontré que la CT adjuvante améliore la survie, et la chirurgie d'emblée suivie d'un traitement adjuvant reste le standard de soins pour tous les patients atteints d'un AP résécable. Cette approche est validée depuis les années 2000 avec les résultats de deux études de phases III randomisées (ESPAC-1 et CONKO-001), qui ont permis un doublement des taux de survie à 5 ans par l'utilisation du 5-FU ou de la gemcitabine, par rapport une stratégie de chirurgie seule (21 *vs.* 10 % et 21 *vs.* 8 %, respectivement) (29,30).

Depuis, 5 principaux essais randomisés ont permis d'améliorer les résultats oncologiques des patients opérés d'un AP résécable. Dans l'étude ESPAC-3 (31) qui a comparé 6 mois de CT adjuvante par 5FU ou par gemcitabine, les médianes de SG étaient respectivement de 23 et 23,6 mois. En 2017, l'essai ESPAC-4 a montré une augmentation de la SG à 28 mois *versus* 25,5 mois ($p = 0,032$) avec l'association gemcitabine-capecitabine *versus* gemcitabine seule (32). L'étude de

phase III japonaise (JASPAC-01) qui a évalué le S1 dérivé oral du 5FU non commercialisé en France a montré la supériorité du S1 sur la gemcitabine en termes de SG à 5 ans (44,1 % contre 24,4 %) (33). Les résultats de l'étude française de phase III PRODIGE 24 ont montré la supériorité de la tri-CT par folfirinox modifié sur la gemcitabine seule chez les patients en bon état général (OMS 0 ou 1) avec une SG qui passait de 35 mois à 54,4 mois (HR = 0,64 ; p = 0,003) (34).

En 2019, l'essai APACT n'a pas réussi à montrer une supériorité sur son objectif primaire (Survie sans récidive) de l'association gemcitabine plus nab-paclitaxel par rapport à la gemcitabine seule. Mais lors de la mise à jour des résultats, avec un suivi médian de 63,2 mois, Tempero *et al*. ont rapporté, au congrès de l'ESMO en 2021, une médiane de SG de 41,8 mois avec l'association gemcitabine plus nab-paclitaxel contre 37,7 mois avec la gemcitabine seule [HR = 0,8 ; p = 0,0091]. Les taux de SG à 5 ans étaient de 38 % contre 31 %.

Malgré les progrès importants observés en termes de prise en charge péri-opératoire et de technique chirurgicale, la chirurgie d'exérèse pancréatique reste associée à des taux de morbidité pouvant atteindre 50 %. Ces complications peuvent être à l'origine d'un retard ou d'un défaut d'administration du traitement adjuvant. Il est ainsi communément admis que seuls 50 % à 60 % des patients reçoivent un traitement adjuvant après une résection pancréatique pour AP (5).

Dans une étude récente en situation réelle, Chikhaldze *et al*. ont observé que seulement 62 % des patients ont finalement reçu une CT adjuvante, et que seulement 60 % d'entre eux ont complété la séquence thérapeutique complète, ce qui correspond à 42 % de la population (35). Ainsi lorsque l'analyse est proposée en intention de traiter, à partir du diagnostic, la survie médiane globale après chirurgie première puis CT adjuvante n'est que de 14,8 mois, contre 18,8 mois après CT néoadjuvante (36).

Approche néoadjuvante

Les taux élevés de récidive à distance après une chirurgie pour un AP résécable soulignent le fait que la plupart des patients ont déjà une maladie systémique au moment du diagnostic. L'un des problèmes majeurs est l'identification de ces patients atteints d'une maladie métastatique occulte au diagnostic. Le concept de maladie systémique, déjà détaillé précédemment, est illustré dans l'étude CLUSTER qui a permis de mettre en évidence que 95 % des patients résécables avaient des cellules tumorales circulantes (CTC) dans leur sang périphérique et que les fluctuations des CTC étaient associées à la progression de la maladie et à la réponse au traitement (18). Compte tenu de ces données, l'administration d'un traitement systémique dans le cadre du traitement multimodal de l'AP est donc cruciale. L'administration d'un traitement systémique préopératoire permet d'optimiser l'accès à une séquence de traitement complète comme cela a été démontré en particulier dans l'étude PANACHE01-PRODIGE48. Et d'un point de vue oncologique, la réalisation de la séquence thérapeutique complète [(chirurgie + CT adjuvante) ou chimio(radio)thérapie néoadjuvante + chirurgie)] est clairement démontrée comme associée à une amélioration de la SG et sans récidive chez les patients présentant une maladie résécable (37).

Un autre rôle important du traitement préopératoire est de tester la biologie tumorale. Les patients qui ont des tumeurs agressives qui progressent et/ ou métastasent pendant la séquence néoadjuvante seraient épargnés d'une opération morbide alors considérée comme inutile. En plus de la sélection des patients présentant une biologie tumorale favorable, le traitement préopératoire permet de sélectionner les meilleurs candidats sur le plan de leur état général et physique. Les patients qui, en raison de leur état général (performance status), n'obtiennent pas de bons résultats avec le traitement systémique, auront probablement aussi de mauvais résultats avec la chirurgie. Chez ces patients présentant un AP résécable mais qui ne sont pas de bons candidats à la chirurgie du fait de leur état nutritionnel et physique, le traitement préopératoire permet d'optimiser leur état médical et/ ou physique avant l'opération. De nombreux centres utilisent désormais des programmes de rééducation préopératoire de routine (préhabilitation) avec des résultats prometteurs. Le traitement préopératoire peut potentiellement conduire à un downsizing/downstaging tumoral et est associé à des taux plus faibles de positivité des marges et de l'envahissement ganglionnaire (38).

Dans le cas de lésions indéterminées, suspectes, non accessibles à une biopsie, le traitement préopératoire permet de surveiller ces lésions et de tester la maladie. Pour les patients qui progressent, les taux de laparotomie exploratrice peuvent être réduits.

Le traitement préopératoire n'est pas sans limites. Tout d'abord, pour proposer un traitement néoadjuvant, un diagnostic histologique doit être obtenu. En raison du stroma dense associé à ces tumeurs, la confirmation tissulaire peut être difficile, et chez environ 15 % des patients, la confirmation tissulaire reste un échec, même lorsque les biopsies sont réalisées par un endoscopiste compétent (39). Les opposants à la stratégie néoadjuvante invoquent le risque de progression locale où les patients pourraient perdre leur « fenêtre pour la chirurgie ». Cependant, ce concept n'est pas tout à fait exact, car la progression locale se produit presque toujours en même temps que le développement de la maladie systémique.

Un autre problème potentiel est que les patients qui présentent une obstruction biliaire doivent être drainés à l'aide d'une endoprothèse biliaire, ce qui n'est pas sans morbidité. L'endoprothèse et les complications liées à l'endoprothèse peuvent retarder le traitement, retarder la chirurgie et entraîner des complications péri-opératoires plus importantes en raison de la contamination biliaire bactérienne. Cependant, l'utilisation d'une endoprothèse métallique courte, qui permet l'obtention d'une perméabilité à plus long terme avec moins de complications et un retrait facile au moment de l'opération, permet de limiter ces problèmes.

Tous ces avantages/ inconvénients de l'approche néoadjuvante ont été explorés par des essais contrôlés randomisés qui ont validé la faisabilité de la séquence néoadjuvante, et son intérêt oncologique (sélection des patients, downstaging, survie). (**tableau 2**). Trop peu d'études de phase 3 sont encore disponibles pour positionner l'approche néoadjuvante comme standard thérapeutique pour l'AP résecable. Pour autant les données disponibles (Essais thérapeutiques randomisés PANACHE01-PRODIGE48, NEONAX, SWOG1505, Preop-02/ JSAP-05, PREOPANC1), positionnent actuellement la CT et en particulier le mFOLFIRINOX en France, comme une option de traitement pour l'AP résécable.

Tableau 2 : Synthèse des études prospectives récentes évaluant l'intérêt du traitement néoadjuvant pour AP résécable

Etude	Design	Bras de traitement	Période d'inclusion	Effectif	CJP	CJS	Taux de résection	Taux de résection R0
PREOPANC-1 (Pays Bas)	Phase III	bras 1: Preoperave Gem + RT bras 2: Surgery First and Post-operave Gem	2013-2017	246 bras 1: 119 bras 2: 127 Resecable: 133 (bras 1: 65, bras 2: 68) *Borderline*: 113 (bras 1: 54, bras 2: 59)	SG (ITT) bras 1: 16.0mo bras 2: 14.3mo (HR 0.78; 95% CI, 0.58 to 1.05; p = .096) Resecable: bras 1: 14.6mo, bras 2: 15.6mo, (HR 0.96, 95% CI 0.64-1.44; p=0.830) *Borderline*: bras 1: 17.6mo, bras 2: 13.2mo, (HR 0.62, 95% CI 0.40-0.95; p=0.029	SSM bras 1: 8.1mo bras 2: 7.7mo (HR 0.73 95% CI 0.55-0.96; p=0.032) Resecable bras 1: 9.2mo, bras 2: 9.3mo (HR 0.88, 95% CI, 0.60-1.28; p=0.520) *Borderline* bras: 6.3mo, bras 2: 6.2mo (HR 0.59, 95% CI 0.39-0.89; p=0.013)	bras 1: 61% bras 2: 72% Resecable bras 1: 68% bras 2: 79% (OR 0.54, 95% CI 0.25-1.19, p=0.170) *Borderline* bras 1: 52% bras 2: 64% (OR 0.60, 95% CI 0.28-1.27, p=0.190	bras 1: 71% bras 2: 40% Resecable bras 1: 66% bras 2: 59% (OR 1.33, 95% CI 0.58-3.04, p=0.540) *Borderline* bras 1: 79% bras 2: 13% (OR 24.20, 95% CI 6.57-89.12, p=0.001)
SWOG S1505 (US)	Phase II randomisée "pick the winner" design	bras 1: Preoperave mFOLFIRINOX bras 2: Preoperave GP	2015-2018	147 Bras 1: 55 Bras 2: 47	SG à 2ans Bras 1: 47% (95% CI, 31%-61%; p=0.15) Bras 2: 48% (95% CI, 31%-63%; p=0.14) 23.6mo Comparaison au groupe contrôle historique de 40%	SSM Bras 1: 10.9mo Bras 2: 14.2mo (p=0.86)	Bras 1: 73% Bras 2: 70%	Bras 1: 85% Bras 2: 85% p>0.99
PANACHE01-PRODIGE48 (France)	Phase II randomisée	Bras 1: mFOLFIRINOX néoadjuvant Bras 2: FOLFOX neoadjuvant	2017-2021	160	Cocritère de jugement -Survie globale à 1 an et taux de réalisation de la séquence complète Bras 1: 84,1%/88,6% Bras 2: 71,8%/84%	SG 30,6 mo 31,3 mo	Bras 1: 74% Bras 2: 68%	Bras 1: 82% Bras 2: 88%
NEONAX (Allemagne)	Phase II randomisée	Bras 1: gemcitabine/nab-paclitaxel périopératoire Bras 2: gemcitabine/nab-paclitaxel		127	Taux de SSM prédéfini de 55% à 18 mois non atteint dans les deux bras Bras 1:33,3% [95%CI 18,5-48,1], Bras 2:41,4% [95%CI 20,7-62,0])	SG médiane de Bras 1: 25,5 mois. [IC95% : 19,7-29,7] Bras 2: 16,7mo. [IC95% : 11,6-22,2] dans le bras de chirurgie initiale.	Bras 1:70% Bras 2: 78%	Bras 1: 87% Bras 2: 67%
Preop-02/ JSAP-05 (Japon)	Phase II-III randomisée	Bras 1: gemcitabine/S-1 néoadjuvant (2 cycles) Bras 2: chirurgie d'emblée, 6 mois de S-1 adjuvant dans les 2 bras		364	SG médiane de 37 vs 27 mois (HR = 0,72, IC 95 % : 0,55-0,94, p = 0,015)	Absence de différence en terme de taux de résection, taux de résection R0 et morbidité		

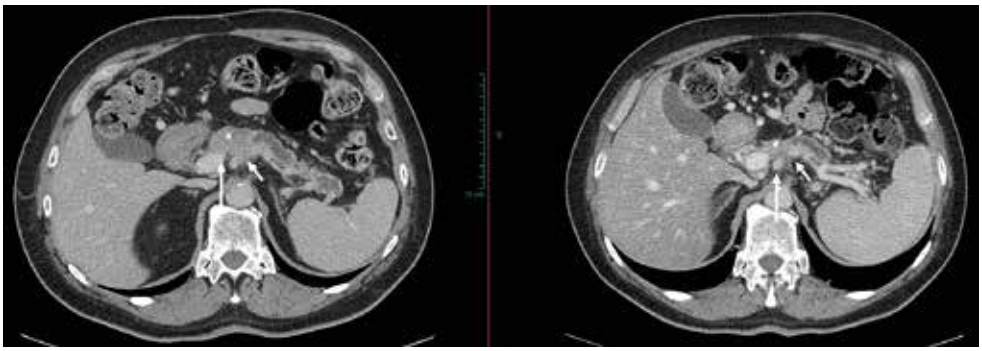
Les principales études en cours et en attente (PREOPANC-3, Alliance A021806, et PANACHE02. PREOPANC-3 et Alliance A021806) sont 2 études de phase III randomisées de design équivalents comparant une CT mFOLFIRINOX utilisée en préopératoire (8 cycles) *vs.* post-opératoire (12 cycles).

L'étude PANACHE02, financée au PHRC-K en 2021, en attente de lancement, va évaluer l'intérêt d'un switch de CT en situation adjuvante en cas de défaut de réponse après 6 cycles mFOLFIRINOX néoadjuvant.

Borderline

La prise en charge oncologique de l'AP *borderline* est actuellement bien standardisée concernant la nécessité en première intention d'un traitement dit « d'induction ». Bien que la prise

Figure 5 : AP *borderline* avant et après 6 cycles de chimiothérapie par mFOLFIRINOX. Réponse RECIST, avec persistance des contacts vasculaires



en charge chirurgicale première soit longtemps restée une option pour la prise en charge des lésions *borderline*, l'étude ESPAC-5F permet à présent de clore le débat. En effet les taux de survie globale à 12 mois était de 42 % dans le groupe chirurgie première et de 77 % en combinant les différentes modalités de traitement néoadjuvant proposées dans cette étude.

Si l'on s'intéresse à la revue systématique de la littérature de Verteijne *et al*. incluant 25 études et 2 133 patients avec AP *borderline*, on note des médianes de SG significativement supérieures en faveur d'un traitement d'induction avec 19,2 mois contre 12,8 mois, et le taux d'exérèse R0 était de 88,6 % dans le groupe traitement d'induction contre 63,5 % (36).

Dans l'étude de Janssen *et al*. rapportant 258 patients avec un AP *borderline* pris en charge en intention de traiter, le taux de résection après CT induction était de 78,4 % avec un taux de résection R0 de 87,5 %. Après un suivi médian de 22 mois, la médiane de survie globale était de 24,1 mois et les médianes de survie sans récidive était de 18,1 mois. Avec ces résultats, les résultats oncologiques se rapprochent de ceux de l'AP résécable opérés d'emblée (40).

Plusieurs questions restent ouvertes actuellement : quelles modalités de CT optimale peuvent être proposées (FOLFIRINOX, Gemcitabine-NabPaclitaxel) ; quelle est la durée optimale de traitement d'induction (place du traitement préoperatoire total) ; y a-t-il un intérêt à une radio CT et selon quelles modalités (radio CT conventionnelle ? radiothérapie stéréotaxique ? protonthérapie ?).

Les différents essais thérapeutiques en cours ou en attente de lancement permettront de répondre en partie à ces questions (**tableau 3**).

Localement avancé

Le traitement de référence pour l'AP localement avancé est la CT. La gemcitabine reste la CT la mieux validée dans ce contexte, sur la base des résultats d'études antérieures concernant des patients présentant des tumeurs métastatiques et localement avancées. L'ajout d'erlotinib à la gemcitabine n'a pas amélioré la survie dans l'étude de phase III LAP07 (41).

Compte tenu de leur efficacité en situation métastatique, les CTs à base de FOLFIRINOX et de gemcitabine plus nab-paclitaxel ont été testés chez les patients atteints d'AP localement avancé, avec des résultats intéressants. L'étude de Suker *et al.* a évalué par une méta-analyse incluant 355 patients avec un AP localement avancé l'efficacité d'une CT à base de FOLFIRINOX en première ligne de traitement. Les médianes de SG et de survies sans progression à partir du début du traitement par FOLFIRINOX étaient de 24,2 mois et 15 mois, respectivement. Le profil de toxicité était concordant avec les données de la littérature à savoir un taux d'événements indésirables de grade 3 et 4 de 60 %. Aucun décès n'était attribué à une toxicité de la CT. 57 % des patients inclus étaient traités par radiothérapie ou RCT complémentaire et 26 % des patients étaient opérés secondairement avec un taux de résection R0 de 78,4 % (42). Néanmoins, il aura fallu attendre les résultats de l'étude NEOPAN pour obtenir des données comparatives à la Gemcitabine. Le critère de jugement principal était la survie sans progression, de 9,7 mois dans le bras FOLFIRINOX contre 7,5 mois dans le bras de référence (Gemcitabine) ($p < 0,03$). L'étude NEOPAN est donc positive sur son critère de jugement principal et le FOLFIRINOX constitue une option valide en situation d'AP localement avancé. Néanmoins, il n'existait pas de bénéfice en SG malgré une proportion plus importante de patients dans le bras FOLFIRINOX qui ont pu recevoir une CT d'entretien, accéder à un traitement local de type radiothérapie ou RCT avant progression, et recevoir une CT de 2e ligne après progression. Seuls 4 % des patients ont été opérés, identifiant, une population strictement non résécable au diagnostic. La clarté des définitions de résécabilité doit être soulignée pour rendre les résultats des études comparables entre elles.

Le rationnel de la RCT dans la gestion des AP localement avancé n'est pas consensuel. L'étude randomisée de phase III LAP07 n'a pas montré de supériorité de la RCT sur la poursuite de la CT initiale seule en termes de SG (41). Une analyse secondaire a montré que l'administration d'une RCT était associée à un meilleur contrôle local et à une période sans traitement plus longue. Ainsi, la RCT est actuellement proposée comme une option après une CT d'induction de trois à six mois (afin d'exclure les patients présentant une progression métastatique rapide). Devant les résultats encore débattus de la RCT de clôture, l'étude CONKO 007 a comparé une CT d'induction suivie d'une RCT à une CT seule pour les AP localement avancés non résécables. Les premiers résultats rapportés à l'ASCO 2022 indiquent que la RCT diminue le taux de résection R1 mais n'augmente pas le taux de résection chirurgicale (36 % dans les 2 bras, étude négative sur son critère de jugement principal) et n'augmente pas la survie (ni la SSP ni la SG), comme dans l'essai LAP07. La chirurgie, quand elle est possible avec des marges négatives, est le meilleur facteur pronostique, que les patients aient reçu une CT seule ou l'association CT/RCT. L'intérêt d'une RCT après CT d'induction reste à démontrer à l'ère du FOLFIRINOX et une meilleure sélection des patients susceptibles d'en tirer un bénéfice reste nécessaire.

Tableau 3 : Synthèse des études prospectives récentes comparant les stratégies d'induction pour AP *borderline*

Etude	Design	Bras de traitement	Période d'inclusion	Effectif	CJP	CJS	Taux de résection	Taux de résection R0
Jang et al. (Corée)	Phase II/III randomisée	Bras 1: Radiochimio 45Gy (Gemcitabine) preop Bras 2: Radiochimio 45Gy (Gemcitabine) postop	2012-2014	58 Bras 1: 27 Bras 2: 23	2 year OS Bras 1: 41% Bras 2: 26%, (HR 1.97, 95% CI 1.073.62, p=0.028	Taux de recidive Bras 1: 88.2% Bras 2: 88.9%	Bras 1: 63% Bras 2: 78%	Bras 1: 52% Bras 2: 26% p=0.004
Alliance A021101 (US)	Phase I	mFOLFIRINOX Radiochimio preop	2013-2014	29 preenregistré 23 retenu après relecture centralisée 22 initiation traitement	Faisabilité SG 21.7 mo (95% CI 15.7 non atteinte)	_	69%	93%
Murphy et al.52 (US)	Phase II	mFOLFIRINOX Radiochimio preop	2012-2016	48	Taux de résection R0 97%	SG 37.7 mo (95%CI, 19.4 to non atteint) SSM 14.7 mo (95%CI, 10.5 to non atteint)	67%	97%
Alliance A021501 41,51 (US)	Phase II	Bras 1: mFOLFIRINOX preop Bras 2: mFOLFIRINOX preop + RT stéréo	2016-2019	126 Bras 1: 70 Bras 2: 56	18 mo SG Bras 1: 66% (SG 29.8mo) Bras 2: 47% (SG 17.1mo)	SSM Bras 1: 15.0mo Bras 2: 10.2 mo	ITT: Bras 1: 46% Bras: 34% Parmi les patients amenés au projet chirurgical Bras 1: 84% Bras 2: 68%	Parmi les patients opérés: Bras 1: 88% Bras 2: 74%
ESPAC-5F	Phase II	Bras 1: Chirurgie d'emblée Bras 2: GEMCAP preop Bras 3: FOLFIRINOX preop Arm 4: Radiochimio preop	2014-2018	90 Bras 1: 32 Bras 2: 20 Bras 3: 20 Bras 4: 16	Taux d'inclusion 21 patients/an	Sg à 1 an Bras 1: 40% (95% CI, 26%-62%) Bras 2-4 (neoadjuvant): 77% (95%CI, 66%-89%)	Bras 1: 62% Bras 2-4 (neoadjuvant): 55% (p=0.668)	Bras 1: 15% Bras 2-4 (neoadjuvant): 23% (p=0.721)
PREOPANC-1 (voir tableau précédent)								
PREOPANC-2 (Pays-Bas)	Phase III	Bras 1: chimiothérapie preopératoire totale mFOLFIRINOX Bras 2: Radiochimio 45Gy (Gemcitabine) + Gemcitabine postop	Ouverte en 2018 Fin d'étude estimée en 2023	368	SG			
PANDA-PRODIGE44 (France)	PHASE II	Bras 1: mFOLF-IRINOX preop Bras 2: mFOLF-IRINOX + Radio-chimiothérapie preop	2016-2022	90	Taux de résection R0			

Ainsi, la RCT est une option à discuter lors des RCP chez les patients dont la maladie est contrôlée après une CT d'induction, en particulier lorsqu'une pause thérapeutique est envisagée.

Que disent les recommandations ?

Résécable

Les recommandations de l'ASCO ou du NCCN, prenant en considération le risque biologique en particulier, ne proposent une chirurgie d'emblée (8,22),

- qu'en l'absence de maladie métastatique évidente, après un bilan exhaustif incluant un scanner TAP et une IRM hépatique ;
- chez des patients en bon état général avec un profil de comorbidité autorisant une prise en charge chirurgicale majeure ;
- en l'absence de contact vasculaire ;
- avec un taux de CA 19-9 acceptable (seuil retenu à 200 unités).

Les recommandations françaises, selon le TNCD, ne sont pas si précises et proposent en première intention la chirurgie d'emblée, devant le défaut de résultats d'étude de phase III en faveur du traitement systémique premier. Le traitement adjuvant de référence est le FOLFIRINOX modifié, avec en alternative l'association Gemcitabine-Capecitabine.

L'inclusion dans les essais cliniques doit être privilégiée. L'étude PANACHE02, devrait ouvrir aux inclusions en 2023.

Borderline

Les recommandations internationales et françaises sont en faveur d'un traitement systémique premier, dit d'induction, dans l'intention d'une chirurgie secondaire pour AP *borderline*. Le traitement de référence est une CT à base de FOLFIRINOX modifié, d'une durée de 3 mois. Aucune distinction n'est faite selon le caractère veineux ou artériel de l'envahissement, quant à la RCT complémentaire qui est une option. L'étude PANDA, dont les inclusions sont terminées depuis novembre 2022, permettra de positionner la RCT dans la prise en charge des AP *borderline*.

L'étude NEOPROPANC-01, proposant un traitement néoadjuvant complet incluant une CT suivie d'une RCT en comparaison à une protonthérapie avec modulation d'intensité suivie d'une chirurgie chez des patients porteurs d'un AP *borderline* devrait ouvrir aux inclusions en 2023.

Localement avancé

Bien que non prise en considération dans les référentiels, se distinguent actuellement des atteintes localement avancées dites « jamais résécables » d'autres potentiellement résécables, pour lesquels les objectifs vont être distincts, comme cela est souligné par les discordances en termes d'accès à la chirurgie entre les études CONKO 007 et NEOPAN (36 *vs.* 4 %). Dans la première situation le contrôle locorégional et la qualité de vie sont en première ligne. Une CT par gemcitabine ou FOLFIRINOX est recommandée. En situation d'AP potentiellement résécable, chez des patients en bon état général, une CT d'induction (mFOLFIRINOX) selon le même format que les AP *borderline* peut être proposée en option selon le TNCD. La place de la RCT de clôture est à discuter au cas par cas. La place de la RCT de consolidation peut également être discutée dans une intention de chirurgie, au regard des taux de réponse pathologique complète significativement supérieurs dans l'étude rétrospective française de l'AGEO (16,7 % après RCT) et la survie prolongée observée de 48 mois dans ce sous-groupe (43).

Quelle place pour la résection chirurgicale après traitement d'induction ?

Le risque de progression de la maladie en cours de traitement d'induction reste un point majeur dans l'orientation des patients vers le projet chirurgical. Il est donc essentiel de renouveler les examens biologiques et radiologiques en particulier en fin de traitement d'induction. Les modalités précises guidant la décision ne sont pas consensuelles et surtout les examens discriminants en particulier sur le plan morphologique ne sont actuellement pas suffisamment précis.

La classification de réponse clinique biologique et morphologique après traitement d'induction proposé par Evans *et al.* est simple et facilement utilisable en pratique clinique (**tableau 4**).

La situation la plus simple concerne l'amélioration de l'état général du patient et en particulier la régression ou disparition des symptômes douloureux, la régression ou la réponse selon RECIST sur les données d'imagerie et une normalisation

Tableau 4

Méthode d'évaluation	Répondeur	Maladie stable	Non Répondeur
État général incluant l'évaluation de la douleur	Amélioration	Absence d'aggravation	Aggravation
Imagerie de la tumeur primitive (TDM, IRM, TEP…)	Amélioration ou absence de progression	Absence de progression	Progression locale ou à distance
Profil biologique, biomarqueurs (CA 19-9 +/- autres biomarqueurs pertinents)	Evoque une réponse au traitement (exemple : normalisation du taux de CA 19-9 ou autres marqueurs pertinents)	Absence d'aggravation	Evoque une progression de la maladie (exemple : augmentation du taux de CA 19-9)
Comment utiliser les informations ci dessus	Les 3 indicateurs doivent évoquer une réponse → CHIRURGIE D'EXERESE	Les 3 indicateurs doivent indiquer uns stabilité de la maladide → EXPLORATION CHIRURGICALE	n'importe lequel de ces trois éléments définit une absence de réponse → ABSENCE DE PROJET CHIRURGICAL

D'après EVANS, Ann Surg Oncol 2015

du taux de CA 19-9 en particulier. On considéra ce groupe de patients comme « bon répondeur » qui devront être candidats pour une exérèse chirurgicale. À l'opposé les patients « non répondeurs » seront ceux pour lesquels il n'est pas observé d'amélioration de l'état clinique, une progression sur le plan morphologique localement ou à distance et une progression des marqueurs tumoraux. Ainsi, aucune exploration chirurgicale ne devrait être proposée à ce groupe de patients. En situation de stabilité de la maladie selon le souhait du patient et l'expérience du chirurgien qui le prendra en charge une exploration chirurgicale doit être proposée de manière à évaluer la résécabilité en per-opératoire.

Données biologiques

L'évaluation de la réponse biologique est principalement marquée par l'utilisation des fluctuations du taux de CA 19 mais les critères analysés dans la littérature sont variables. Certains définissent une réponse majeure soit par une diminution du taux de CA 19-9 supérieure à 90 % soit une normalisation du taux de CA 19-9 quelle que soit la valeur au diagnostic. Dans l'étude du MDA Anderson rapporté par Tzeng en 2014 la normalisation du taux de CA 19-9 était un facteur prédictif de SG en analyse multivariée avec un Hazard ratio à 2,13 (44). La normalisation du taux de CA 19-9 parmi les patients opérés secondairement permettait l'obtention d'une médiane de SG à 37,9 mois contre 26 mois. Dans l'étude de Takashi en 2010, la SG à 4 ans selon la réponse était assez indicatif avec en situation de réponse majeure un taux de survie global à 4 ans de 58,9 %, en cas de réponse mineure de 34,20 %, et en l'absence de réponse aucun patient n'était vivant à 4 ans (45).

Plus récemment l'équipe d'Heidelberg a rapporté un taux de CA 19-9 inférieur à 100 unités après traitement néoadjuvant/ d'induction comme prédictif de resécabilité secondaire avec un odds ratio à 11 (46).

Les données concernant le ratio neutrophiles sur lymphocytes sont hétérogènes dans la littérature et n'autorisent actuellement pas son utilisation de manière isolée pour la décision thérapeutique. Concernant les patients Lewis négatifs, pour lesquels le CA 19-9 n'est pas interprétable, le ratio neutrophiles sur lymphocytes pourrait être intéressant avec un seuil à 2,62 comme le rapportait en 2020 Liu *et al*. (47) mais ces résultats sont encore à confirmer.

Données radiologiques

Les données de la littérature concernant l'efficacité du scanner pour déterminer les possibilités de résection chirurgicale après traitement néoadjuvant sont à peu près toutes concordantes (48-50). Autant le scanner est précis en termes de prédiction de la résécabilité R0 avant chirurgie (efficacité de prédiction supérieure à 80 %) autant il est peu spécifique après traitement d'induction (efficacité de prédiction < 60 %). Dans l'étude de Cassinoto *et al.* il était mentionné une surestimation de la taille avec une variabilité de 10 mm après traitement d'induction et 12 des 31 patients évalué avec risque de résection R1 sur les données scanographiques étaient finalement R0 après traitement d'induction (48). Ainsi il était conclu que seule l'exploration chirurgicale permettait de conclure sur le statut de résection. Le bilan de réévaluation morphologique doit donc s'intéresser à la taille tumorale mais aussi et surtout à l'interface entre la tumeur et les vaisseaux en évaluant la longueur de l'interface tumorale, le degré d'atteinte circonférentielle et les contours vasculaires avec ou sans déformation (51).

Données métaboliques

En raison de sa faible disponibilité et de son coût la tomographie par émission de positon n'est encore que peu utilisée en France dans l'évaluation de la réponse après traitement d'induction pour AP localisé. Certaines études et en particulier celle de Panda *et al.* (52) indique une prédiction de la réponse pathologique complète ou de la survie très bien corrélée avec les données de variation de SUV-max ou de volume métabolique. Aucune recommandation ne peut pour autant être faite sur les données actuelles de la littérature. Dans l'étude récente de Akita *et al.* sur une cohorte prospective de 141 patients, le taux de SG à 5 ans des patients présentant une réponse métabolique était de 46 % *versus* 25 % en l'absence de réponse. Les auteurs ont également identifié de manière significative des taux de récidive locorégionale significativement inférieurs dans le groupe réponse métabolique. Ces résultats intéressants devront être confirmés dans le cadre d'essais de plus grande ampleur.

Conclusion

Peu de patients présentant un AP auront accès à un traitement potentiellement curatif. Il est ainsi nécessaire d'identifier ces patients et de les traiter de manière adaptée. Il est essentiel d'identifier les patients présentant un AP résécable d'emblée, sans méconnaître une maladie potentiellement micrométastatique (*borderline* B). Le traitement néoadjuvant est une approche intéressante pour optimiser les résultats oncologiques et la sélection des meilleurs candidats à la chirurgie. Concernant les patients atteints d'un AP *borderline* anatomique, la stratégie de traitement d'induction aura pour principal objectif d'optimiser les chances de résection R0. La radiochimiothérapie complémentaire est en cours d'évaluation. Les patients présentant un AP localement avancé, sont rarement candidats à la chirurgie, mais l'optimisation du traitement d'induction (chimiothérapie agressive avec ou sans radiochimiothérapie) et la réévaluation de la réponse régulière peut permettre des survies prolongées. La centralisation de l'expertise de l'évaluation de la réponse pour optimiser les chances de prise en charge chirurgicale après traitement d'induction doit se discuter au cas par cas.

Références

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. janv 2021;71(1):7-33.
2. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, *et al.* Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine and Long-term Outcomes Among Patients With Resected Pancreatic Cancer: The CONKO-001 Randomized Trial. JAMA. 9 oct 2013;310(14):1473.
3. Delpero JR, Bachellier P, Regenet N, Le Treut YP, Paye F, Carrere N, *et al.* Pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 evaluable specimens. HPB. janv 2014;16(1):20-33.
4. Chang DK, Johns AL, Merrett ND, Gill AJ, Colvin EK, Scarlett CJ, *et al.* Margin Clearance and Outcome in Resected Pancreatic Cancer. JCO. 10 juin 2009;27(17):2855-62.

5. Merkow RP, Bilimoria KY, Tomlinson JS, Paruch JL, Fleming JB, Talamonti MS, *et al*. Postoperative Complications Reduce Adjuvant Chemotherapy Use in Resectable Pancreatic Cancer. Annals of Surgery. août 2014;260(2):372-7.

6. Raut CP, Tseng JF, Sun CC, Wang H, Wolff RA, Crane CH, *et al*. Impact of Resection Status on Pattern of Failure and Survival After Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma. Annals of Surgery. juill 2007;246(1):52-60.

7. Zhang B, Lee GC, Qadan M, Fong ZV, Mino-Kenudson M, Desphande V, *et al.* Revision of Pancreatic Neck Margins Based on Intraoperative Frozen Section Analysis Is Associated With Improved Survival in Patients Undergoing Pancreatectomy for Ductal Adenocarcinoma. Ann Surg. 1 août 2021;274(2):e134-42.

8. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Behrman SW, Benson AB, Cardin DB, *et al*. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 1 avr 2021;19(4):439-57.

9. Lu DS, Reber HA, Krasny RM, Kadell BM, Sayre J. Local staging of pancreatic cancer: criteria for unresectability of major vessels as revealed by pancreatic-phase, thin-section helical CT. AJR Am J Roentgenol. juin 1997;168(6):1439-43.

10. Mehta VK, Fisher G, Ford JA, Poen JC, Vierra MA, Oberhelman H, *et al.* Preoperative chemoradiation for marginally resectable adenocarcinoma of the pancreas. J Gastrointest Surg. 2001;5(1):27-35.

11. Tran Cao HS, Balachandran A, Wang H, Nogueras-González GM, Bailey CE, Lee JE, *et al*. Radiographic Tumor–Vein Interface as a Predictor of Intraoperative, Pathologic, and Oncologic Outcomes in Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer. J Gastrointest Surg. févr 2014;18(2):269-78.

12. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, Xiong HQ, Crane CH, Wang H, *et al*. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. Ann Surg Oncol. août 2006;13(8):1035-46.

13. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, Imrie C, Milicevic M, Sandberg AA, *et al*. Borderline resectable pancreatic cancer: A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). Surgery. juin 2014;155(6):977-88.

14. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-del Castillo C, Hackert T, *et al*. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. Pancreatology. janv 2018;18(1):2-11.

15. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, *et al.* Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. Radiology. janv 2014;270(1):248-60.

16. Baxter NN, Whitson BA, Tuttle TM. Trends in the treatment and outcome of pancreatic cancer in the United States. Ann Surg Oncol. avr 2007;14(4):1320-6.

17. Groot VP, Gemenetzis G, Blair AB, Rivero-Soto RJ, Yu J, Javed AA, *et al*. Defining and Predicting Early Recurrence in 957 Patients With Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Annals of Surgery. juin 2019;269(6):1154-62.

18. Gemenetzis G, Groot VP, Yu J, Ding D, Teinor JA, Javed AA, *et al.* Circulating Tumor Cells Dynamics in Pancreatic Adenocarcinoma Correlate With Disease Status: Results of the Prospective CLUSTER Study. Annals of Surgery. sept 2018;268(3):408-20.

19. Schwarz L, Katz MHG. Diagnosis and Management of Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma. Hematol Oncol Clin North Am. août 2015;29(4):727-40.

20. Schwarz L, Vernerey D, Bachet JB, Tuech JJ, Portales F, Michel P, *et al.* Resectable pancreatic adenocarcinoma neo-adjuvant FOLF(IRIN)OX-based chemotherapy - a multicenter, non-comparative, randomized, phase II trial (PANACHE01-PRODIGE48 study). BMC Cancer. 24 juill 2018;18(1):762.

21. Sohal DP, Walsh RM, Ramanathan RK, Khorana AA. Pancreatic Adenocarcinoma: Treating a Systemic Disease With Systemic Therapy. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 26 mars 2014;106(3):dju011-dju011.

22. Khorana AA, McKernin SE, Berlin J, Hong TS, Maitra A, Moravek C, *et al*. Potentially Curable Pancreatic Adenocarcinoma: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 10 août 2019;37(23):2082-8.

23. Ishido K, Kimura N, Wakiya T, Nagase H, Hara Y, Kanda T, *et al*. Development of a Biomarker-Based Scoring System Predicting Early Recurrence of Resectable Pancreatic Duct Adenocarcinoma. Ann Surg Oncol. févr 2022;29(2):1281-93.

24. Daamen LA, Dorland G, Brada LJH, Groot VP, van Oosten AF, Besselink MG, *et al.* Preoperative predictors for early and very early disease recurrence in patients undergoing resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. HPB (Oxford). 24 sept 2021;S1365-182X(21)01624-5.

25. Oweira H, Petrausch U, Helbling D, Schmidt J, Mannhart M, Mehrabi A, *et al.* Prognostic value of site-specific metastases in pancreatic adenocarcinoma: A Surveillance Epidemiology and End Results database analysis. World J Gastroenterol. 14 mars 2017;23(10):1872-80.

26. Jeon SK, Lee JM, Joo I, Lee DH, Ahn SJ, Woo H, *et al*. Magnetic resonance with diffusion-weighted imaging improves assessment of focal liver lesions in patients with potentially resectable pancreatic cancer on CT. Eur Radiol. août 2018;28(8):3484-93.

27. Kim HW, Lee JC, Paik KH, Kang J, Kim YH, Yoon YS, *et al*. Adjunctive role of preoperative liver magnetic resonance imaging for potentially resectable pancreatic cancer. Surgery. juin 2017;161(6):1579-87.

28. Marion-Audibert AM, Vullierme MP, Ronot M, Mabrut JY, Sauvanet A, Zins M, *et al*. Routine MRI With DWI Sequences to Detect Liver Metastases in Patients With Potentially Resectable Pancreatic Ductal Carcinoma and Normal Liver CT: A Prospective Multicenter Study. American Journal of Roentgenology. nov 2018;211(5):W217-25.

29. Neoptolemos J, Dunn J, Stocken D, Almond J, Link K, Beger H, *et al*. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. The Lancet. nov 2001;358(9293):1576-85.

30. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, *et al.* Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine vs Observation in Patients Undergoing Curative-Intent Resection of Pancreatic Cancer: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 17 janv 2007;297(3):267.

31. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, *et al.* Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid vs Gemcitabine Following Pancreatic Cancer Resection: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 8 sept 2010;304(10):1073.

32. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, *et al.* Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet. mars 2017;389(10073):1011-24.

33. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, Okamura Y, Konishi M, Matsumoto I, *et al*. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). Lancet. 16 juill 2016;388(10041):248-57.

34. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, *et al.* FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 20 déc 2018;379(25):2395-406.

35. Chikhladze S, Lederer AK, Kousoulas L, Reinmuth M, Sick O, Fichtner-Feigl S, *et al.* Adjuvant chemotherapy after surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: retrospective real-life data. World J Surg Onc. déc 2019;17(1):185.

36. Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, Busch ORC, Wilmink JW, Daams JG, *et al*. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. British Journal of Surgery. 14 juin 2018;105(8):946-58.

37. Tzeng CWD, Cao HST, Lee JE, Pisters PWT, Varadhachary GR, Wolff RA, *et al.* Treatment Sequencing for Resectable Pancreatic Cancer: Influence of Early Metastases and Surgical Complications on Multimodality Therapy Completion and Survival. J Gastrointest Surg. janv 2014;18(1):16-25.

38. Schorn S, Demir IE, Reyes CM, Saricaoglu C, Samm N, Schirren R, *et al*. The impact of neoadjuvant therapy on the histopathological features of pancreatic ductal adenocarcinoma – A systematic review and meta-analysis. Cancer Treatment Reviews. avr 2017;55:96-106.

39. Kitano M, Yoshida T, Itonaga M, Tamura T, Hatamaru K, Yamashita Y. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer. J Gastroenterol. janv 2019;54(1):19-32.

40. Janssen QP, van Dam JL, Doppenberg D, Prakash LR, van Eijck CHJ, Jarnagin WR, *et al*. FOLFIRINOX as Initial Treatment for Localized Pancreatic Adenocarcinoma: A Retrospective Analysis by the Trans-Atlantic Pancreatic Surgery (TAPS) Consortium. J Natl Cancer Inst. 14 févr 2022;djac018.

41. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, *et al*. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. JAMA. 3 mai 2016;315(17):1844-53.

42. Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, *et al*. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. The Lancet Oncology. juin 2016;17(6):801-10.

43. Pietrasz D, Turrini O, Vendrely V, Simon JM, Hentic O, Coriat R, *et al*. How Does Chemoradiotherapy Following Induction FOLFIRINOX Improve the Results in Resected Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma? An AGEO-FRENCH Multicentric Cohort. Ann Surg Oncol. janv 2019;26(1):109-17.

44. Tzeng CWD, Balachandran A, Ahmad M, Lee JE, Krishnan S, Wang H, *et al*. Serum carbohydrate antigen 19-9 represents a marker of response to neoadjuvant therapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer. HPB (Oxford). mai 2014;16(5):430-8.

45. Takahashi H, Yamada D, Asukai K, Wada H, Hasegawa S, Hara H, *et al*. Clinical implications of the serum CA19-9 level in « biological borderline resectability » and « biological downstaging » in the setting of preoperative chemoradiation therapy for pancreatic cancer. Pancreatology. juill 2020;20(5):919-28.

46. Heger U, Sun H, Hinz U, Klaiber U, Tanaka M, Liu B, *et al.* Induction chemotherapy in pancreatic cancer: CA 19-9 may predict resectability and survival. HPB (Oxford). févr 2020;22(2):224-32.

47. Liu C, Deng S, Jin K, Gong Y, Cheng H, Fan Z, *et al*. Lewis antigen-negative pancreatic cancer: An aggressive subgroup. Int J Oncol. avr 2020;56(4):900-8.

48. Cassinotto C, Cortade J, Belleannée G, Lapuyade B, Terrebonne E, Vendrely V, *et al.* An evaluation of the accuracy of CT when determining resectability of pancreatic head adenocarcinoma after neoadjuvant treatment. European Journal of Radiology. avr 2013;82(4):589-93.

49. Wagner M, Antunes C, Pietrasz D, Cassinotto C, Zappa M, Sa Cunha A, *et al*. CT evaluation after neoadjuvant FOLFIRINOX chemotherapy for borderline and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. Eur Radiol. juill 2017;27(7):3104-16.

50. Sadot E, Doussot A, O'Reilly EM, Lowery MA, Goodman KA, Do RKG, *et al.* FOLFIRINOX Induction Therapy for Stage 3 Pancreatic Adenocarcinoma. Ann Surg Oncol. oct 2015;22(11):3512-21.

51. Hwang JA, Jang KM, Kim SH, Kang TW, Song KD, Cha DI, *et al*. Integration of different criteria for borderline resectable pancreatic cancer using classification tree analysis: the use of radiological tumour–vascular interface in correlation with surgical and pathological outcomes. Clinical Radiology. mars 2018;73(3):321.e1-321.e10.

52. Panda A, Garg I, Truty MJ, Kline TL, Johnson MP, Ehman EC, *et al*. Borderline Resectable and Locally Advanced Pancreatic Cancer: FDG PET/MRI and CT Tumor Metrics for Assessment of Pathologic Response to Neoadjuvant Therapy and Prediction of Survival. AJR Am J Roentgenol. sept 2021;217(3):730-40.

ABRÉVIATIONS

AP : adénocarcinome pancréatique, ou adénocarcinome canalaire pancréatique

SG : Survie globale

SSR : Survie sans récidive

SSP : survie sans progression

CT : Chimiothérapie

RCT : Radio-chimiothérapie

5

Les cinq points forts

- La notion d'adénocarcinome pancréatique (AP) *borderline* doit rentrer dans les pratiques pour modifier les prises en charge oncologiques et intégrer la chimiothérapie néoadjuvante comme une option thérapeutique.
- Une IRM hépatique avec séquence de diffusion doit être réalisée avant tout traitement en l'absence de métastases sur le scanner (5 à 10 % de métastases non visualisées).
- L'AP résécable est défini sur le plan anatomique par l'absence d'envahissement artériel et veineux ou par un contact veineux < 180° sans modification du calibre vasculaire.
- L'AP *borderline* anatomique est défini par au moins l'un des critères suivants : contact veineux > 180°, contact veineux < 180° avec irrégularité de calibre, contact artériel < 180°.
- La réévaluation de la résécabilité après traitement d'induction pour un AP *borderline* ou localement avancé repose sur la clinique (douleurs solaires…), la biologie (CA 19-9) et le scanner qui à lui seul ne peut prédire de manière fiable les possibilités d'exérèse R0.

Immunothérapie dans les cancers œsogastriques

Aziz ZAANAN

Service de gastroentérologie et oncologie digestive, Hôpital Européen Georges Pompidou, APHP, Université de Paris Cité (France)

aziz.zaanan@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître l'importance des biopsies endoscopiques pré-thérapeutiques
- Connaître les indications et résultats de l'immunothérapie dans les cancers épidermoïde de l'œsophage
- Connaître les indications et résultats de l'immunothérapie dans les adénocarcinomes oeso-gastriques
- Connaître les principaux effets secondaires et leur prise en charge

LIENS D'INTÉRÊT

Amgen ; Astellas ; Lilly ; Merck ; Roche ; Sanofi ; Servier ; Baxter ; MSD ; BMS ; Pierre Fabre ; Havas Life ; Alira Health ; Zymeworks ; Astra Zeneca ; Daiichi Sankyo

MOTS-CLÉS

Cancer gastrique, cancer de l'œsophage, immunothérapie

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

Ces dernières décennies ont été marquées par la découverte des mécanismes d'échappement tumoral au contrôle du système immunitaire, et notamment à la réponse lymphocytaire T, avec le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques contre le cancer, telle que l'utilisation des « inhibiteurs de checkpoints immunitaires » (ICI).

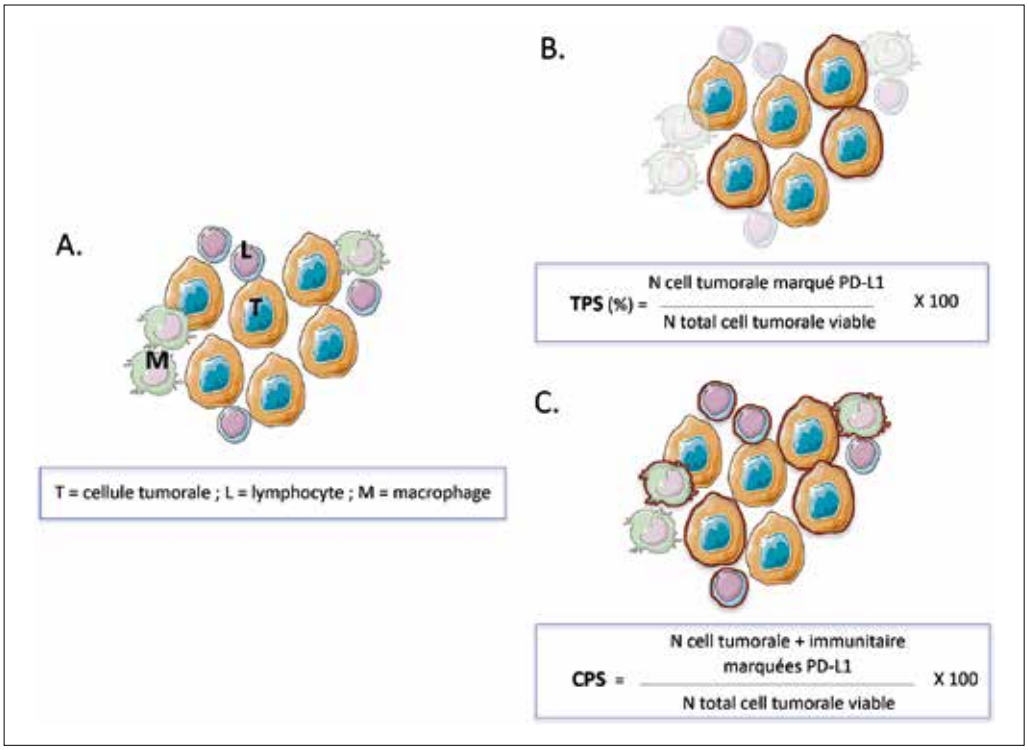
Le système immunitaire joue un rôle crucial dans le contrôle de la prolifération des tumeurs, et fait intervenir plusieurs acteurs (1). Après la reconnaissance du complexe CMH-peptide par le récepteur du lymphocyte T, la réponse immunitaire est modulée par plusieurs signaux de co-stimulation (ou « checkpoints ») activateurs ou inhibiteurs. La balance de ces différents signaux détermine l'activation du lymphocyte T (LT) menant soit à la destruction de la cellule cible, soit à l'inhibition du LT (anergie) induisant la tolérance immunitaire. En détournant ce système par l'expression de checkpoints inhibiteurs à sa surface, la cellule tumorale est ainsi capable d'échapper à la réponse immunitaire effectrice. Des anticorps monoclonaux dirigés contre les molécules de co-stimulation inhibitrices, tels que « Programmed-cell death 1 » (anti-PD-1) et « cytotoxic T lymphocyte antigen 4 » (anti-CTLA-4) ou leur ligand « Programmed-cell death ligand 1 » (anti-PD-L1), ont ainsi été développés pour restaurer une immunité anti-tumorale efficace. Ces ICI ont permis de renforcer l'arsenal thérapeutique en oncologie mais leur efficacité varie selon le type de cancers et l'expression de certains biomarqueurs (1).

Les cancers œsogastriques ont été les parents pauvres des innovations thérapeutiques de l'oncologie digestive ces dernières décennies. En effet, de nombreux essais randomisés de phase III testant des d'anticorps monoclonaux ou tyrosine kinase inhibitrices se sont révélés négatifs (2-3). Cependant, l'avènement récent de l'immunothérapie dans les cancers œsogastriques a permis ainsi plusieurs AMM européennes et accès précoces en France ces derniers mois, alors que dans le même temps ces médicaments ont été mis en échec dans les autres tumeurs digestives, à l'exception des rares tumeurs avec instabilité des microsatellites (MSI). Après l'euphorie suscitée par l'avalanche des publications d'études de phase III positives dans les tumeurs œsogastriques, il reste néanmoins important de bien garder à l'esprit les analyses de sous-groupes (pré-planifiées ou non) qui nous permettent d'affiner les indications de l'immunothérapie et mieux cibler les populations qui en bénéficient le plus (4). En effet, les indications d'immunothérapie dans les tumeurs œsogastriques sont le plus souvent limitées à des sous-groupes de patients que les oncologues peuvent identifier à partir de biomarqueurs tumoraux. Il s'agit ici de souligner l'importance des biopsies endoscopiques qui doivent être réalisées en nombre suffisant pour permettre

le diagnostic histologique d'une part, et permettre également d'autre part l'analyse de ces nouveaux biomarqueurs (2-3).

En plus du statut dMMR/MSI et HER2 des adénocarcinomes œsogastriques, on évalue maintenant l'expression de PDL1 à travers les scores CPS ou TPS, capables d'influencer la réponse à l'immunothérapie des cancers œsogastriques. Le score CPS (*combined positive score*) représente le ratio du nombre de cellules exprimant PD-L1, incluant à la fois les cellules tumorales et les cellules immunes du microenvironnement tumoral (lymphocytes et macrophages), par le nombre total de cellules tumorales (× 100) ; alors que le TPS *(tumor proportion score*) représente lui le ratio du nombre de cellules tumorales exprimant PD-L1 (sans prendre en compte les cellules immunes) par le nombre total de cellules tumorales (2-3) (**figure 1**).

Figure 1



Cancer épidermoïde de l'œsophage

En France, l'estimation de l'incidence des cancers de l'œsophage est d'environ 5 500 nouveaux cas par an et le nombre de décès de 3 700 (3). Dans 2/3 des cas, le type histologique est le carcinome épidermoïde avec une prédominance masculine, même si l'incidence des adénocarcinomes de l'œsophage est en augmentation ces dernières décennies. La prise en charge des patients dépend du stade de la maladie.

Forme non métastatique

Radio-chimiothérapie préopératoire

Pour les cancers définis comme « résécables », la radio-chimiothérapie (RCT) préopératoire est considérée comme un des traitements standard sur la base des résultats de l'étude néerlandaise de phase III « CROSS ». Cette étude qui a inclus 366 patients avec une tumeur de l'œsophage T1N1 ou T2-3N0, porteurs principalement d'une tumeur du 1/3 inférieur de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique (JOG) (80 %) et correspondant à un adénocarcinome dans la majorité des cas (75 %), a montré qu'un traitement préopératoire par radiothérapie délivrant la dose de 41,4 Gy à raison de 5 fractions de 1,8 Gy/semaine en combinaison à une chimiothérapie hebdomadaire par paclitaxel-carboplatine permettait une amélioration significative de la survie globale (SG) par rapport à une chirurgie seule. Ces résultats ont été confirmés récemment après un suivi médian de plus de 10 ans (5).

En revanche, aucun traitement adjuvant n'avait démontré un intérêt jusqu'aux résultats de l'étude CheckMate 577. Cet essai international de phase III a randomisé (ratio 2:1) 794 patients pour recevoir une immunothérapie par nivolumab (240 mg/2 semaines pendant 4 mois, puis 480 mg/4 semaines pendant 8 mois) *versus* placebo après un traitement par RCT néoadjuvante + chirurgie R0 pour un cancer de l'œsophage (60 %) ou de la JOG (40 %) de stade II ou III, et ce quel que soit le type histologique (adénocarcinome, 71 %). Les patients en réponse complète histologique étaient exclus. Après un suivi médian de 2 ans, l'objectif principal était atteint montrant une amélioration significative de la survie sans récidive (SSR) (qui était doublée) en faveur du traitement par nivolumab (22,4 *vs.* 11 mois, $p < 0,001$). En analyse de sous-groupes, l'efficacité n'était pas dépendante du niveau d'expression de PD-L1, mais les tumeurs de la JOG semblaient moins bénéficier de l'immunothérapie que les tumeurs de l'œsophage (6).

Sur la base de cette étude, la FDA et l'EMA ont donné leur autorisation de mise sur le marché en 2021 pour le nivolumab en adjuvant du cancer de l'œsophage avec résidu tumoral après RCT préopératoire suivie de chirurgie. Le nivolumab n'est pas encore remboursé en France mais ce médicament est disponible *via* l'accès précoce octroyé par l'HAS en janvier 2022.

Après la publication de l'étude CheckMate 577, d'autres résultats de sous-groupes ont été communiqués à l'ASCO 2021 montrant que les patients avec tumeurs CPS ≥ 5 tiraient un bien plus grand bénéfice de SSR par rapport aux tumeurs CPS < 5 (7).

Radio-chimiothérapie exclusive

Pour les formes localement avancées non résécables et/ ou pour les patients non opérables, la RCT exclusive est le traitement de référence sur la base de l'étude RTOG 85-01. En effet, cet essai de phase III avait montré qu'une radiothé-

rapie à la dose de 50 Gy associée a`une chimiothérapie par fluorouracil + cisplatine améliorait significativement la SG par rapport au traitement standard de l'époque qui était une radiothérapie exclusive de 64 Gy (8). Par la suite, des essais de phase III ont montré d'une part, la faisabilité de l'oxaliplatine en remplacement du cisplatine dans ce schéma de RCT exclusive, et d'autre part, l'absence d'amélioration de la survie en cas d'escalade de dose de la radiothérapie à 60 Gy (3). Dans cette indication de RCT exclusive, plusieurs essais randomisés sont actuellement en cours pour évaluer l'intérêt d'une immunothérapie administrée de façon concomitante avec la RCT ou après celle-ci en consolidation.

Forme avancée

Les formes avancées de cancers de l'œsophage sont définies comme des tumeurs métastatiques ou localement avancées non résécables, ces dernières pouvant représenter jusqu'à 10-15 % des populations incluses dans les essais thérapeutiques dédiées à ces formes dites avancées. Pour ces patients, le pronostic reste sombre n'excédant pas 1 an en médiane de survie. Avant l'avènement de l'immunothérapie, le traitement de première ligne reposait sur une chimiothérapie palliative à base de sels de platine, et pour les patients susceptibles de recevoir des lignes de chimiothérapie ultérieures, le traitement reposait sur des avis experts en l'absence d'essais randomisés (3).

Première ligne de traitement

Aussi étonnant que cela puisse paraitre à la vue du faible nombre d'essais randomisés dans le passé dédiés aux cancers épidermoïdes de l'œsophage métastatique, l'immunothérapie en association avec la chimiothérapie de première ligne a été testée récemment à travers 5 essais randomisés de phase III dont les résultats ont été publiés ces trois dernières années. Notons en préambule que parmi ces 5 études, 2 sont internationales (dont une a inclus des patients avec les 2 types histologiques), et les 3 autres ont inclus exclusivement des patients asiatiques avec des cancers épidermoïdes ; le point commun est que ces 5 études ont atteint leur objectif principal en démontrant l'intérêt de combiner l'immunothérapie à une chimiothérapie de première ligne. Nous développerons plus en détails les 2 études internationales qui fournissent des données applicables à nos pratiques quotidiennes.

La première étude internationale publiée est l'essai Keynote 590 ayant évalué l'intérêt d'ajouter le pembrolizumab (anti-PD1) à une chimiothérapie de première ligne par 5FU + cisplatine toutes les 3 semaines chez 749 patients (d'origine asiatique, 54 %) avec un carcinome épidermoïde (CE) (73 %) ou un adénocarcinome de l'œsophage (pour ces derniers, la moitié était des tumeurs de la JOG Siewert 1), localement avancé non résécable (10 %) ou métastatique (90 %). Les objectifs principaux étaient multiples : la SG chez les patients avec CE et CPS ≥ 10, ainsi que la SG et la survie sans progression (SSP) chez les patients avec CE, CPS ≥ 10 et pour la population globale. Les résultats de survie étaient en faveur du pembrolizumab pour la population globale et pour tous les sous-groupes pré-planifiés, avec cependant un moindre bénéfice en cas de score CPS < 10 [HR= 0,80 (0,64-1,01)] (9). **En 2021, sur la base de cette étude, le pembrolizumab a été autorisé en combinaison avec une chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine et fluoropyrimidine pour les patients avec un CE de l'œsophage ou un adénocarcinome de l'œsophage ou de la JOG HER2 négatif, avec CPS ≥ 10 en Europe, et quel que soit le CPS aux États-Unis. En attendant le remboursement en France, un accès précoce a été octroyé par l'HAS en mars 2022.**

L'autre étude internationale est l'essai CheckMate 648 qui vient confirmer ces résultats avec le nivolumab (anti-PD1). Il s'agit d'une phase III internationale (Asie, 70 %) avec 3 bras de traitement comparant le 5FU + cisplatine (toutes les 4 semaines) seul ou combiné au nivolumab (toutes les 2 semaines) *versus* une double immunothérapie par nivolumab + ipilimumab (anti-CTLA4) chez 970 patients avec un CE avancé de l'œsophage (localement avancé non résécable, 13 %). L'objectif principal était la SG et la SSP. Pour la comparaison évaluant l'intérêt d'ajouter le nivolumab à la chimiothérapie, l'objectif était atteint avec un gain en survie plus important chez les patients avec un PDL1 ≥ 1 % (en analyse de sous-groupes, il n'y avait pas davantage de survie en cas de PDL1 < 1 %) (10). Concernant la comparaison entre la chimiothérapie et la double immunothérapie, cette dernière permettait une amélioration significative de la SG mais pas de la SSP, et ce même pour les patients avec une tumeur PDL1 > 1 %. **En 2022, sur la base de cette étude, le nivolumab a été autorisé en Europe et aux États-Unis en première ligne de traitement pour les CE avancé de l'œsophage, soit en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine et fluoropyrimidine, soit en combinaison avec l'ipilimumab ; cependant, si la FDA n'a pas conditionné cette autorisation au statut PDL1, l'EMA l'a restreinte aux patients avec une tumeur PDL1 ≥ 1 %. À ce jour, ce médicament n'est pas encore accessible en France.**

En parallèle, 3 essais randomisés de phase III asiatiques ont confirmé l'intérêt d'ajouter un anticorps anti-PD1 à une chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine dans le traitement du cancer épidermoïde de l'œsophage avancé. Il s'agit des études ESCORT-1st (camrélizumab) (11), JUPITER-06 (toripalimab) (12) et ORIENT-15 (sintilimab) (13). Les résultats de ces études sont détaillés dans le **tableau 1**.

Deuxième ligne de traitement

Rappelons qu'il n'y a aucun standard thérapeutique en deuxième ligne de traitement, et que seules les chimiothérapies cytotoxiques à base de taxane ou d'irinotecan étaient proposées avec un niveau de preuve faible chez les patients en état général conservé. L'immunothérapie dans le cancer avancé de l'œsophage s'est d'abord développée en deuxième ligne de traitement chez des patients prétraités par une chimiothérapie à base de sels de platine mais naïfs d'immunothérapie. Parmi les 4 études randomisées de phase III, dont les résultats sont déjà communiqués et publiés, toutes ont comparé une immunothérapie anti-PD1 seule *versus* chimiothérapie par taxane ou irinotecan, et une seule a inclus majoritairement des patients non asiatiques (Keynote-181).

L'étude internationale Keynote-181 a comparé le pembrolizumab *versus* chimiothérapie par taxane (paclitaxel ou docétaxel) ou irinotécan, chez 628 patients (dont 39 % inclus dans des pays asiatiques) ayant un cancer avancé (métastatique, 92 %) de l'œsophage (CE, 63 %) en progression après une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine (14). Parmi les 3 objectifs principaux de l'étude (SG chez les CPS ≥ 10, CE et pour la population globale), seule la SG chez les patients avec un CPS ≥ 10 était améliorée de façon statistiquement significative. En revanche, bien que

Tableau 1 : Traitement de première ligne du cancer avancé de l'oesophage (phase III)

Phase III - L1	Design	n	Histologie (%)	Asie	Objectif principal	Population	SG	SSP
KN-590 Sun, Lancet 2021 (9)	FP *vs* FP + Pembrolizumab	749	CE : 73% ADK : 27%	53%	SG - CE / CE CPS ≥ 10 / CPS ≥ 10 / totale SSP - CE / CPS ≥ 10 / totale	CE	Positif - HR : 0,72	Positif - HR : 0,65
						CE CPS ≥ 10	Positif - HR : 0,57	-
						CPS ≥10	Positif - HR : 0,62	Positif - HR : 0,51
						Population totale	Positif - HR : 0,73	Positif - HR : 0,65
Checkmate 648 Doki, NEJM 2022 (10)	FP *vs* FP + Nivolumab *vs* Nivolumab-Ipilimumab	970	CE : 100%	70%	SG et SSP - chez PDL1 > 1% Nivo + CT vs CT	PDL≥1%	Positif - HR : 0,54	Positif - HR : 0,65
						Population totale	Positif - HR : 0,74	Positif - HR : 0,81
					SG et SSP - chez PDL1 > 1% Nivo + Ipi vs CT	PDL≥1%	Positif - HR : 0,64	Négatif – HR : 1,02
						Population totale	Positif - HR : 0,78	Négatif – HR : 1,26
ESCORT-1st Luo, JAMA 2021 (11)	Cisplatine-Paclitaxel *vs* CP + Camrélizumab	596	CE : 100%	100%	SG et SSP	Population totale	Positif - HR : 0,70	Positif - HR : 0,56
JUPITER-06 Wang, Cancer Cell 2022 (12)	Cisplatine-Paclitaxel *vs* CP + Toripalimab	514	CE : 100%	100%	SG et SSP	Population totale	Positif - HR : 0,58	Positif - HR : 0,58
ORIENT-15 Lu, BMJ 2022 (13)	Cisplatine-Paclitaxel Cisplatine-FP *vs* CP + Sintilimab	659	CE : 100%	100%	SG	Population totale	Positif - HR : 0,63	Positif - HR : 0,56
					SG CPS≥10	CPS≥10	Positif - HR : 0,64	Positif - HR : 0,58

Abréviations : FP, fluoropyrimidine+cisplatine ; CP, cisplatine+paclitaxel ; CE, carcinome épidermoïde ; ADK, adénocarcinome ; SG, survie globale ; SSP, survie sans progression

Tableau 2 : Traitement de deuxième ligne du cancer avancé de l'oesophage (phase III)

Phase III - L2	Design	n	Histologie (%)	Asie	Objectif principal	Population	SG	SSP
KN-181 Kojima, JCO 2020 (14)	Pembrolizumab *vs* CT (taxane ou irinotécan)	628	CE : 64% ADK : 37%	39%	SG - chez CPS ≥ 10 - chez CE - Population totale	CPS ≥ 10	Positif HR : 0,69	Positif HR : 0,73
						CE	Négatif	Négatif
						totale	Négatif	Négatif
Attraction 3 Kato, Lancet Oncol 2019 (15)	Nivolumab *vs* CT (taxane)	419	CE : 100%	96%	SG	totale	Positif HR : 0,77	Négatif
RATIONALE 302 Shen, JCO 2022 (15)	Tislélizumab *vs* CT (taxane ou irinotécan)	512	CE : 100%	79%	SG	totale	Positif HR : 0,70	Négatif
ESCORT Huang, Lancet Oncol 2020 (16)	Camrélizumab *vs* CT (docétaxel ou irinotécan)	457	CE : 100%	100%	SG	totale	Positif HR : 0,71	Positif HR : 0,69

Abréviations : CT, chimiothérapie ; CE, carcinome épidermoïde ; ADK, adénocarcinome ; SG, survie globale ; SSP, survie sans progression

la SG ait été améliorée pour les 2 autres objectifs principaux, les résultats n'atteignaient pas le seuil de significativité prédéfini. Sur la base de ces résultats, le nivolumab a été autorisé en 2019 par la FDA aux États-Unis pour le sous-groupe de patient avec un cancer de l'œsophage avancé CPS ≥ 10 ; en revanche, il n'y pas d'AMM européenne dans cette indication.

Pour les 3 autres essais de phase III ayant inclus majoritairement ou quasi exclusivement des patients asiatiques avec un CE de l'œsophage, l'immunothérapie anti-PD1 était supérieure à la chimiothérapie de deuxième ligne en termes de SG pour l'ensemble de la population. Il s'agit des études ATTRACTION 3 (nivolumab) (15), RATIONALE-302 (tislélizumab) (16) et ESCORT (camrélizumab) (17) dont les résultats sont détaillés dans le **tableau 2**. En regardant les analyses de sous-groupes en fonction du CPS/TPS (qui ne faisait pas partie systématiquement des objectifs de l'étude), il semblerait que l'expression du PD-L1 soit moins impactant sur la survie que dans les autres études, soulevant ainsi le rôle du type histologique et l'origine géographique des patients dans la prise en compte de ces scores.

Au total, les résultats de ces essais randomisés viennent confirmer la supériorité de l'immunothérapie anti-PD1 seule sur la chimiothérapie cytotoxique de deuxième ligne de trai-

tement du cancer avancé de l'œsophage avec un bénéfice plus prononcé en cas de tumeur CPS ≥ 10 pour l'étude internationale Keynote-181. Cependant, en pratique clinique, ces résultats ne sont transposables que pour les patients naïfs d'immunothérapie avec CPS ≥ 10, ce qui doit devenir maintenant une exception compte tenu des résultats en première ligne.

Adénocarcinome œsogastrique

En France, la diminution de l'incidence des cancers gastriques (hors jonction œsogastrique) est parvenue à un plateau avec environ 6 500 nouveaux cas annuels (2-3). Cependant, l'incidence des adénocarcinomes de la jonction œsogastrique est en augmentation dans les pays occidentaux. Si la prise en charge thérapeutique des formes localisées peut différer entre les adénocarcinomes de la jonction et ceux de l'estomac, celle des formes avancées est plus commune aux deux localisations même si les patients avec tumeur de la JOG peuvent être inclus dans les essais dédiés à la fois à l'œsophage (Siewert 1) et l'estomac (2-3).

Forme non métastatique

Le traitement de référence des adénocarcinomes œsogastriques localisés repose sur la chimiothérapie péri-opératoire avec 2 essais randomisées (MAGIC et ACCORD7) ayant montré la supériorité d'une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et cisplatine par rapport à la chirurgie seule (2). Par la suite, l'essai du groupe allemand AIO a démontré la supériorité de la trithérapie FLOT (combinant fluorouracil, oxaliplatine et docétaxel) sur le traitement de référence de l'essai MAGIC, en termes de SG et de SSR chez des patients avec adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG classé au moins T2 et/ou N+ (18). Plusieurs essais randomisés évaluent actuellement l'intérêt d'ajouter une immunothérapie à la chimiothérapie péri-opératoire. Des premiers résultats ont été communiqués à l'ASCO 2022 avec l'étude de phase II-III randomisée (essai DANTE) ayant montré sur 295 patients que le taux de régression histologique était meilleur dans le groupe chimiothérapie péri-opératoire avec immunothérapie par atézolizumab (anti-PDL1) *versus* chimiothérapie péri-opératoire seule (19). Ces résultats d'efficacité jugés sur la pièce opératoire étaient corrélés au CPS et au statut dMMR/MSI. Les résultats des phases III en cours sont attendus pour les prochains congrès.

Cas particulier des adénocarcinomes de la jonction œsogastrique

Le traitement des adénocarcinomes de la JOG se situe à la croisée des chemins entre le traitement des adénocarcinomes de l'œsophage et de l'estomac. En effet, il existe actuellement 2 standards thérapeutiques que sont la chimiothérapie péri-opératoire et la RCT préopératoire (suivie maintenant d'une immunothérapie en adjuvant par nivolumab sur la base de l'étude checkmate 577). Les résultats préliminaires de l'essai NEOAEGIS qui a comparé ces 2 stratégies thérapeutiques ont été communiqué à l'ASCO 2021 avec amendement en cours d'étude pour remplacer le schéma MAGIC (administré à 90 % des patients) par le FLOT (10 %) pour le groupe chimiothérapie péri-opératoire. Si le taux de réponse histologique complète (20 % *vs.* 5 %) et de résection R0 (95 % *vs.* 82 %) était meilleur dans le bras RCT, le taux de survie à 3 ans était semblable (56 % *vs.* 57 %) amenant les auteurs à stopper les inclusions pour futilité et à conclure à la non-infériorité de la chimiothérapie péri-opératoire sur la RCT (20). D'autres essais comparant ces 2 stratégies sont en cours, de même que ceux évaluant la chimiothérapie péri-opératoire avec immunothérapie, dont les résultats nous permettront peut-être d'affiner nos indications thérapeutiques avec notamment l'aide des biomarqueurs.

Cas particulier des tumeurs avec instabilité des microsatellites

Les formes localisées des adénocarcinomes œsogastriques avec phénotype dMMR/MSI semblent avoir un bon pronostic et ne pas bénéficier de la chimiothérapie péri-opératoire ou adjuvante (21).

L'étude de phase II NEONIPIGA a évalué l'intérêt d'une immunothérapie préopératoire par nivolumab + ipilimumab (6 cycles) et post-opératoire par nivolumab seul (9 cycles) chez des patients avec un adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG classé cT2-T4Nx avec phénotype dMMR/MSI. Sur les 29 patients analysés, le taux de réponse histologique complète (objectif principal) était de 58,6 % (22). Les résultats à long terme sur la survie avec un plus long suivi sont attendus mais ces données préliminaires sont extrêmement encourageantes. D'autres études sont en cours pour conforter l'efficacité de cette stratégie thérapeutique prometteuse, comme l'étude IMHOTEP en France (NCT04795661).

Forme avancée

Dans les adénocarcinomes œsogastriques métastatiques, l'immunothérapie a été évaluée par des essais de phase III dans différentes situations : i) en monothérapie dans la maladie réfractaire, ii) en comparaison avec la chimiothérapie, et iii) en combinaison avec une première ligne de chimiothérapie (**tableau 3**).

Immunothérapie dans la maladie réfractaire

L'essai ATTRACTION-02 est le premier essai randomisé de phase III évaluant l'immunothérapie dans le cancer gastrique. Il s'agit d'un essai exclusivement asiatique ayant comparé le nivolumab *versus* placebo au-delà de la deuxième de ligne de traitement du cancer de l'estomac métastatique. Dans cette étude, le nivolumab a montré une amélioration significative de la SG comparativement au placebo, et ce indépendamment du statut PD-L1. Sur la base de ces résultats, le nivolumab a obtenu une AMM au Japon pour tous les patients ayant reçu au moins 2 lignes de chimiothérapie (23). Dans l'essai de phase II international Keynote-059, le pembrolizumab, évalué en monothérapie en 3e ligne ou plus, permettait un taux de réponse objective de 15,5 % chez les patients ayant un cancer PDL1 CPS ≥ 1 *vs.* 6,4 % chez les patients CPS < 1 (24). Cependant, ces travaux n'ont pas été poursuivis et confirmés en phase III.

Immunothérapie versus chimiothérapie

Ces dernières années, plusieurs essais randomisés de phase III ont comparé l'immunothérapie à la chimiothérapie chez des patients inclus dans différentes lignes de traitement :

- **En première ligne :** l'essai international de phase III JAVELIN Gastric 100, a montré que l'avelumab n'améliorait pas de façon significative la survie des patients

Tableau 3 : Traitement des adénocarcinomes avancés oesogastriques (phase III)

Nom	Auteur, Année	Population	Phase	Ligne	Bras expérimental	Bras contrôle	Objectif Principal	Résultats	Remarques
Maladie réfractaire									
ATTRACTION-02 (23)	Kang, 2017	Asie	III	3+	Nivolumab	BSC	SG	Positif	Pas d'impact du statut PD-L1
Immunothérapie versus chimiothérapie									
JAVELIN Gastric 100 (25)	Moehler, 2020	Monde	III	1	Avelumab	Folfox	SG	Négatif	Négatif aussi pour les PD-L1+
Keynote-061 (26)	Shitara, 2018	Monde	III	2	Pembrolizumab	paclitaxel	SG et SSP CPS≥1	Négatif	
JAVELIN Gastric 300 (27)	Bang, 2018	Monde	III	3	Avelumab	paclitaxel ou irinotecan	SG	Négatif	Négatif aussi pour les PD-L1+
Immunothérapie en combinaison avec la chimiothérapie de 1ère ligne									
Checkmate-649 (28-29)	Janjigian, 2021	Monde	III	1	Xelox ou Folfox + Nivolumab	Xelox ou Folfox	SG et SSP CPS≥5	Positif	CPS≤5 : pas de bénéfice
	Shitara 2022				Nivolumab + Ipilumab	Xelox ou Folfox	SG et SSP CPS≥5	Négatif	
Keynote-062 * (30)	Shitara, 2020	Monde CPS≥1	III	1	Fluorop. + cisplatine + pembro	Fluorop. + cisplatine	SG et SSP	Négatif	Négatif aussi pour CPS≥10
ATTRACTION-04 (31)	Boku, 2020	Asie	III	1	S1 ou xeloda + oxaliplatine + Nivolumab	S1 ou xeloda + oxaliplatine	SG et SSP	Positif (SSP)	Négatif en SG
ORIENT-16 (32)	Xu, 2021	Asie (Chine)	III	1	Xelox + Sintilimab	Xelox	SG et SG CPS≥5	Positif	Résultats pour CPS≤5 ? (non communiqués)

* étude Keynote-062, un deuxième objectif était la non-infériorité du pembrolizumab sur la chimiothérapie : objectif atteint
Abréviations : CPS : Combined Positive Score ; BSC : Best Supportive Care ; SG : Survie globale ; SSP : Survie Sans Progression

comparativement à une maintenance/ pause après une chimiothérapie d'induction, et ce quel que soit le statut PD-L1 (négatif ou positif) (25).

- **En deuxième ligne :** l'essai international de phase III KEYNOTE-061, a montré que le pembrolizumab n'était pas plus efficace que le paclitaxel chez les patients avec une tumeur PD-L1 CPS ≥ 1 (26).
- **En troisième ligne :** l'essai international de phase III JAVELIN Gastric 300, a montré que l'avelumab n'améliorait pas la survie des patients comparativement à une chimiothérapie cytotoxique (paclitaxel ou irinotecan), et ce quel que soit le statut PD-L1 (27).

Immunothérapie en combinaison avec une chimiothérapie de première ligne

Tumeur HER2 négative

L'étude de phase III internationale Checkmate 649 a comparé 3 bras de traitement : la chimiothérapie seule (XELOX ou FOLFOX) (n= 792), la combinaison chimiothérapie + nivolumab (n= 789) et l'association nivolumab + ipilimumab (n= 409), en première ligne de traitement de l'adénocarcinome gastrique ou de la JOG localement avancé ou métastatique HER2 négatif. Les caractéristiques des 3 groupes de traitement étaient bien équilibrées avec environ 25 % de patients d'origine asiatique et 60 % de tumeur PDL1 CPS ≥ 5. Les résultats de la comparaison entre la chimiothérapie seule ou avec nivolumab montraient une amélioration significative de la SSP et SG en faveur de l'immunothérapie, à la fois dans la population PDL1 CPS ≥ 5 (objectif principal) et dans la population globale. Pour la population PDL1 CPS ≥ 5, les médianes de SSP étaient de 7,7 *vs.* 6,1 mois (HR= 0,69 [0,59-0,80]) et les médianes de SG étaient de 14,4 *vs.* 11,1 mois (HR= 0,70 [0,60-0,81]). En revanche, en analyse de sous-groupes, les patients PDL1 CPS < 5 ne semblaient pas bénéficier du nivolumab (SSP, HR= 0,93 [0,76-1,12] ; SG, HR= 0,94 [0,78-1,13]) (28). Pour la comparaison de la chimiothérapie seule *versus* nivolumab + ipilimumab, les résultats publiés récemment ont montré l'absence de différence significative en termes de survie pour la population globale et celle avec score CPS ≥ 5 (29).

En revanche, contrairement aux résultats de la Checkmate 649, l'essai de phase III international Keynote-062, ayant évalué l'intérêt d'ajouter du pembrolizumab à une première ligne de chimiothérapie à base de cisplatine, n'a pas montré de bénéfice significatif en survie, ni chez les patients avec tumeur CPS ≥ 1, ni chez les CPS ≥ 10 (30). Les résultats de l'étude Keynote 859 (NCT03675737) comparant une chimiothérapie à base de sels de platine avec cisplatine ou oxaliplatine +/- pembrolizumab en première ligne de traitement des adénocarcinomes avancés œsogastriques HER2 négatifs seront communiqués prochainement (en sachant que l'étude est positive selon un communiqué de presse publié en novembre 2022).

En Asie, deux essais randomisés de phase III ont également évalué l'intérêt d'associer une immunothérapie anti-PD1 à une chimiothérapie de première ligne de traitement (oxaliplatine + S1 ou capécitabine) des adénocarcinomes œsogastriques métastatiques. Il s'agit des essais ATTRACTION-04 (nivolumab) (31) et ORIENT-16 (sintilimab) (32) qui ont confirmé la supériorité de la combinaison en termes de SG et dont les résultats sont détaillés dans le **tableau 3**.

Au total, ces études confirment l'intérêt d'ajouter une immunothérapie anti-PD1 à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine en première ligne de traitement des adénocarcinomes avancés œsogastriques HER2 négatifs. **Sur la base de l'étude Checkmate 649, le nivolumab a eu une AMM européenne en septembre 2021 pour les patients avec une tumeur PD-L1 CPS ≥ 5. En attendant le remboursement en France, un accès précoce a été obtenu en février 2022.**

Tumeur HER2 positive

L'étude de phase III ToGA publié en 2010 a érigé le trastuzumab en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine comme le standard thérapeutique de première ligne de l'adénocarcinome œsogastrique métastatique HER2 positif (33).

L'essai international de phase III Keynote-811 a évalué l'intérêt d'ajouter le pembrolizumab (200 mg/3 semaines) *versus* placebo à l'association trastuzumab + chimiothérapie (à base de 5FU + cisplatine ou XELOX) en première ligne de traitement des adénocarcinomes œsogastriques HER2 positif (IHC3+ ou IHC2+/FISH+). Un total de 692 patients est prévu dans cette étude qui a pour objectif principal la SG et SSP. Les résultats de l'analyse intermédiaire pré-spécifiée concernant le taux de réponse objective sur les 264 premiers patients ont montré une amélioration significative dans le bras avec pembrolizumab (74 % *vs*. 52 % ; p= 0,00006), et sans augmentation du taux d'effets secondaires sévères (34). Bien que ces résultats préliminaires soient très prometteurs, et ayant permis une AMM aux États-Unis, les résultats de SG et SSP sur la population globale (objectif principal) sont attendus dans le reste du monde en espérant un accès rapide à ces combinaisons thérapeutiques si l'essai est positif. D'autres molécules anti-HER2 sont en cours d'évaluation en combinaison avec l'immunothérapie (margetuximab, zanidatamab, trastuzumab-deruxtecan, ...) (35).

Cas particuliers des tumeurs avec instabilité des microsatellites

Le statut dMMR/MSI traduit un dysfonctionnement du système de réparation MMR (« MisMatch Repair »). Ce phénotype tumoral correspond à un biomarqueur majeur de réponse aux ICI. Plusieurs données issues de cohortes prospectives ou phase II ont montré que l'immunothérapie anti-PD-1 était efficace chez des patients lourdement prétraités pour une tumeur MSI/dMMR, indépendamment de la localisation tumorale (4). **Sur la base de ces données, le pembrolizumab a eu une AMM aux États-Unis en 2017 puis en Europe en 2022 pour les tumeurs avancées MSI/dMMR (estomac, intestin grêle, voies biliaires, endomètre) prétraitées par au moins une ligne de chimiothérapie. Cependant, en France, l'immunothérapie n'est pas remboursée dans cette indication malgré le bénéfice clinique apporté.** Plus spécifiquement, ces données d'efficacité des ICI dans les adénocarcinomes œsogastriques métastatiques MSI ont été confortées par les analyses exploratoires de sous-groupes des patients inclus dans les essais randomisés ayant évalué l'immunothérapie en L1, L2, et L3 (36-37).

Des données de la littérature suggèrent que d'autres biomarqueurs pourraient prédire la réponse à l'immunothérapie, tels que la charge mutationnelle élevée, un statut EBV positif ou une infiltration lymphocytaire intra-tumorale (1).

Principales toxicités et prise en charge

Contrairement aux toxicités classiques des chimiothérapies ou des thérapies ciblées, les immunothérapies entraînent des toxicités spécifiques dites « immunomédiées » ou « effets indésirables liés à l'immunite´». Les mécanismes de survenue de ces effets indésirables sont en rapport avec l'activation de lymphocytes autoréactifs, et peuvent atteindre théoriquement tous les organes, ce qui se traduit par un spectre de toxicités relativement large. Les atteintes les plus fréquentes affectent la peau, le tube digestif, le système endocrinien, le foie et les poumons. En général, les toxicités les plus fréquentes sont le plus souvent peu sévères. Cependant, une attention particulière doit être portée sur les effets indésirables engageant le pronostic vital ou fonctionnel, comme les toxicités cardiaques (myocardites) ou neurologiques (myasthénies, syndrome de Guillain-Barre), mais qui restent toutefois rares, voire exceptionnelles. Par ailleurs, il est important de maintenir une vigilance tout au long du traitement car les effets indésirables liés à l'immunite´ peuvent survenir de façon retardée, et parfois même plusieurs semaines/ mois après l'arrêt du traitement (38).

À travers les différentes études publiées testant les principaux inhibiteurs des check-points immunitaires (anti-PD1, anti-PD-L1 et anti-CTLA4) dans différents types de cancers, on observe que le spectre de toxicité est globalement similaire avec cependant des différences en termes de fréquence et de sévérité. En effet, les anti-CTLA4, et particulièrement en combinaison avec les anti-PD1 ou anti-PDL1, entraînent plus de toxicités sévères que les anti-PD1 ou anti-PDL1 utilisés en monothérapie (38). En ce qui concerne le traitement par immunothérapie des tumeurs œsogastriques, seuls à ce jour les anti-PD1 ont démontré leur efficacité, que ce soit en monothérapie avec le nivolumab en adjuvant dans les cancers de l'œsophage après RCT pré-opératoire (checkmate 577) (6), ou en combinaison avec une première ligne de chimiothérapie dans les cancers de l'œsophage avancé (pembrolizumab dans l'étude Keynote 590 ou nivolumab dans l'étude checkmate 648) (9-10) et de l'estomac avancé (nivolumab dans l'étude checkmate 649) (28). Pour l'étude checkmate 577, le profil de tolérance du nivolumab était comme attendu tout à fait acceptable avec seulement 13 % d'effets indésirables sévères de grade 3-4 attribués à l'immunothérapie (essentiellement de type fatigue, diarrhée, prurit et rash cutané) *versus* 6 % dans le groupe placebo, et une qualité de vie similaire dans les 2 bras (6). Au total, 9 % des patients ont dû interrompre leur traitement par nivolumab pour toxicité (6). Pour les cancers de l'œsophage ou de l'estomac avancés traités par chimiothérapie + anti-PD1 *versus* placebo, les taux d'effets indésirables sévères de grade 3-4 étaient augmentés dans les études Keynote 590 (86 % *vs*. 83 %), checkmate 648 (47 % *vs*. 36 %), et checkmate 649 (60 % vs. 44 %) (9-10-28). Pour les effets indésirables sévères liés à l'immunothérapie, ceux-ci restaient relativement peu fréquents (rash cutané, prurit, hypothyroïdie : ≤ 1 %). Globalement, le profil de toxicité de l'immunothérapie était acceptable dans ces études avec une qualité de vie maintenue.

La prise en charge de ces effets indésirables liés à l'immunothérapie repose sur les principes d'information, d'anticipation et de traitement. En effet, il s'agit d'informer le patient, son entourage mais aussi les professionnels de santé participant au parcours de soins (infirmiers, pharmaciens, médecin généraliste) de l'existence d'un traitement à base d'immunothérapie et des effets indésirables potentiels liés à cette classe thérapeutique. Afin de ne pas retarder la prise en charge, il convient de prévenir l'équipe prenant en charge le patient de tout symptôme nouveau ou inhabituel, ou aggravation d'un symptôme préexistant. Avant l'initiation de l'immunothérapie, un bilan préthérapeutique clinique et paraclinique

complet doit être réalisé et servira de référence en cas d'apparition d'effets indésirables. Au cours du traitement, le patient doit bénéficier d'une surveillance clinique avec une attention particulière à la survenue de signes respiratoires (toux, dyspnée), digestifs (diarrhée), cutanés (rash, prurit) ou de signes généraux non spécifiques pouvant faire évoquer une toxicité endocrinienne. Par ailleurs, il est recommandé de réaliser avant chaque cycle d'immunothérapie, un bilan biologique incluant un hémogramme (anémie, thrombopénie), bilan hépatique (élévation des transaminases), ionogramme, créatininémie (insuffisance rénale), glycémie et bilan thyroïdien (troubles endocriniens) +/- bilan cardiaque (ECG et troponine).

La prise charge des toxicités liées à l'immunothérapie repose à la fois sur les traitements symptomatiques, la suspension ou arrêt définitif de l'immunothérapie, la mise en place d'une corticothérapie, et éventuellement sur le recours à un avis spécialisé (39). En cas de difficultés diagnostiques sur l'imputabilité de l'immunothérapie, la suspension de celle-ci doit être privilégiée afin de ne pas risquer d'aggraver un potentiel effet indésirable. La prise en charge varie en fonction des organes atteints. En général, pour les toxicités de grade 1, l'immunothérapie peut être poursuivie avec une surveillance rapprochée, en dehors des rares effets secondaires neurologiques, hématologiques et cardiologiques qui nécessitent l'arrêt immédiat. Pour les toxicités grade ≥ 2, l'immunothérapie doit être interrompue, et pourra être réintroduite après résolution de l'effet secondaire à un grade ≤ 1. En revanche, l'arrêt définitif de l'immunothérapie est recommandé pour les toxicités grade 4, excepté pour les endocrinopathies qui peuvent être contrôlées par un traitement hormonal substitutif. Pour les effets indésirables de grade ≥ 3, le traitement de première intention repose généralement sur une corticothérapie systémique (habituellement 1 mg/kg/jour) maintenue jusqu'au contrôle de la toxicité suivie d'une décroissance progressive (pendant au moins 1 mois) en raison du risque de rechute à l'arrêt des corticoïdes (39). Certaines toxicités réfractaires à la corticothérapie peuvent nécessiter d'autres immunosuppresseurs. Enfin, il convient de recourir à un avis spécialisé dans les situations difficiles afin d'optimiser le bilan diagnostique et la prise en charge thérapeutique, notamment à travers les réunions de concertation pluridisciplinaires dédiées aux toxicités liées à l'immunothérapie.

Conclusion

En conclusion, la prise en charge des patients avec une tumeur œsogastrique a évolué ces dernières années grâce à l'avènement de l'immunothérapie. Dans les formes localisées de cancer de l'œsophage, le nivolumab a montré son efficacité en situation adjuvante chez les patients opérés d'un cancer de l'œsophage avec maladie résiduelle histologique après radio-chimiothérapie préopératoire. Pour les formes avancées de cancer de l'œsophage, le pembrolizumab et le nivolumab ont montré leur efficacité en combinaison avec une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine pour les tumeurs CPS ≥ 10 (épidermoïde et adénocarcinome) et TPS ≥ 1 % (épidermoïde), respectivement. En première ligne de traitement des adénocarcinomes avancés œsogastriques HER2 négatifs, le nivolumab a montré son efficacité en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine pour les tumeurs CPS ≥ 5. Ces résultats issus d'études de phase III randomisées ont permis des AMM européennes et des accès précoces en France en attendant le remboursement. Par ailleurs, une AMM européenne a récemment été obtenue pour le pembrolizumab dans le traitement des adénocarcinomes avancés dMMR/MSI traités par au moins une ligne de chimiothérapie. Cependant, en l'absence d'essai randomisé (en dehors du cancer colorectal), il n'y a pas encore de remboursement en France malgré le bénéfice clinique apporté. Globalement, le profil de toxicité de l'immunothérapie est acceptable, rarement sévère, et avec une qualité de vie maintenue.

Bibliographie

1. Coutzac C, Pernot S, Chaput N, Zaanan A. Immunotherapy in advanced gastric cancer, is it the future? Crit Rev Oncol Hematol. 2019;133:25-32.
2. Zaanan A, Barret M, Buecher B, *et al.* « Cancer de l'estomac ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, 10-2022, [http://www.tncd.org]
3. Veziant J, Raoul JL, El Hajbi F, *et al.* « Cancer de l'œsophage et de la jonction œso-gastrique ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, 07-2022, [http://www.tncd.org]
4. Zaanan A. Immunotherapy in advanced gastric cancer. Bull Cancer. 2022;109(10):1066-1072
5. Eyck B, van Lanschot J, Hulshof M, *et al*. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. J Clin Oncol 2021;39(18):1995-2004.
6. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, *et al.* Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. N Engl J Med 2021;384(13):1191-203.
7. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, *et al.* Adjuvant nivolumab (NIVO) in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT): Expanded efficacy and safety analyses from CheckMate 577. J Clin Oncol 2021; 39, no.15_suppl (4003).
8. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, *et al.* Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. N Engl J Med 1992;326(24):1593-8.
9. Sun JM, Shen L, Shah MA, *et al*. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a rando- mised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2021;398(10302):759-71.
10. Doki Y, Ajani JA, Kato K, *et al.* Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell carcinoma. N Engl J Med 2022;386(5):449-62
11. Luo H, Lu J, Bai Y *et al.* Effect of Camrelizumab *vs.* Placebo Added to Chemotherapy on Survival and Progression-Free Survival in Patients With Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: The ESCORT-1st Randomized Clinical Trial JAMA 2021;326(10):916-925.
12. Wang ZX, Cui C, Yao J, *et al*. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): A multi-center phase 3 trial. Cancer Cell 2022;40(3):277-288.e3.
13. Lu Z, Wang J, Shu Y, *et al.* Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15): multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial. BMJ 2022;377:e068714.
14. Kojima T, Shah MA, Muro K, *et al*. Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer. J Clin Oncol 2020;38(35):4138-48.

15. Kato K, Cho BC, Takahashi M, *et al*. Nivolumab *versus* chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20(11):1506-1517.

16. Shen L, Kato K, Kim SB, *et al*. Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. J Clin Oncol. 2022;40(26):3065-3076.

17. Huang J, Xu J, Chen Y, *et al.* Camrelizumab *versus* investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2020;21(6):832-842.

18. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, *et al.* Perioperative chemotherapy with fluor- ouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel *versus* fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet 2019;393(10184):1948-57.

19. Al-Batran SE, Lorenzen S, Thuss-Patience PC, *et al.* Surgical and pathological outcome, and pathological regression, in patients receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT chemotherapy versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: Interim results from DANTE, a randomized, multicenter, phase IIb trial of the FLOT-AIO German Gastric Cancer Group and Swiss SAKK. J Clin Oncol, no. 16_suppl (June 01, 2022) 4003-4003.

20. Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B, *et al*. Neo-AEGIS (Neoadjuvant trial in Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophago-Gastric Junction International Study): preliminary results of phase III RCT of CROSS versus perioperative chemotherapy (modified MAGIC or FLOT protocol). (NCT01726452). J Clin Oncol 2021;39(15 Suppl.):4004-4004.

21. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, *et al*. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. J Clin Oncol 2019;37(35):3392-3400.

22. André T, Tougeron D, Piessen G, *et al.* Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. J Clin Oncol 2022 Aug 15;JCO2200686.

23. Kang Y-K, Boku N, Satoh T, *et al*. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet 2017; 390(10111):2461–2471.

24. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, *et al.* Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer. JAMA Oncol 2018;4(5):e180013.

25. Moehler M, Dvorkin M, Boku N, *et al*. Phase III Trial of Avelumab Maintenance After First-Line Induction Chemotherapy *Versus* Continuation of Chemotherapy in Patients With Gastric Cancers: Results From JAVELIN Gastric 100. J Clin Oncol 2021;39(9):966-977.

26. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang Y-J, *et al.* Pembrolizumab *versus* paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet 2018; 392(10142):123–133.

27. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, *et al.* Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. Ann Oncol 2018;29(10):2052-2060.

28. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, *et al*. First-line nivolumab plus chemotherapy *versus* chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2021;398(10294):27-40.

29. Shitara K, Ajani JA Moehler M, *et al*. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. Nature 2022;603(7903):942-948.

30. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, *et al.* Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy *vs*. Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020; 6(10):1571–1580.

31. Kang YK, Chen LT, Ryu MH, *et al*. Nivolumab plus chemotherapy *versus* placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022;23(2):234-247.

32. Xu J, Jiang H, Pan Y, *et al.* Sintilimab plus chemotherapy (chemo) *versus* chemo as first-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma (ORIENT-16): First results of a randomized, double-blind, phase III study. Ann Oncol 2021 ; 32 (suppl_5): S1283-S1346.

33. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, *et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy *versus* chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010; 376(9742):687–697.

34. Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, *et al*. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. Nature 2021;600(7890):727-730.

35. Palle J, Rochand A, Pernot S, *et al.* Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Advanced Gastric Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. Drugs 2020 Mar;80(4):401-415.

36. Pietrantonio F, Randon G, Di Bartolomeo M, *et al.* Predictive role of microsatellite instability for PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. ESMO Open 2021;6(1):100036.

37. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, *et al.* Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. JAMA Oncol 2021;7(6):895-902.

38. Teimouri A, Minard LV, Scott SN, *et al*. Real-World Adherence to Toxicity Management Guidelines for Immune-Related Adverse Events. Curr Oncol 2022;29(5):3104-3117.

39. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2021;39(36):4073-4126.

Abréviations

CE : carcinome épidermoïde
CPS : combined positive score
CTLA-4 : cytotoxic T lymphocyte antigen 4
dMMR : deficient MisMatch Repair
FISH : fluorescent in situ hybridization
ICI : inhibiteurs de checkpoints immunitaires
IHC : immunohistochimie
JOG : jonction œsogastrique
LT : lymphocyte T
MSI : instabilité des microsatellites
PD-1 : programmed-cell death 1
PD-L1 : programmed-cell death ligand 1
RCT : radio-chimiothérapie
SG : survie globale
SSP : survie sans progression
SSR : survie sans récidive
TPS : tumor proportion score

5

Les cinq points forts

- Le nivolumab (anti PD1) est le premier traitement adjuvant efficace chez les patients opérés d'un cancer de l'œsophage avec maladie résiduelle histologique après radio-chimiothérapie préopératoire.
- Le pembrolizumab (anti PD1) a une AMM en combinaison avec une chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine et fluoropyrimidine pour les patients avec une forme avancée de cancer de l'œsophage CPS ≥ 10 de type épidermoïde ou adénocarcinome HER2 négatif.
- En première ligne de traitement des formes avancées de cancer épidermoïde de l'œsophage, le nivolumab en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine améliore significativement la survie globale et la survie sans progression en cas de tumeur TPS ≥ 1 %.
- En première ligne de traitement des adénocarcinomes avancés œsogastriques HER2 négatif, le nivolumab a une AMM en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine pour les tumeurs CPS ≥ 5.
- Le pembrolizumab a une AMM depuis 2022 pour les tumeurs avancées MSI/dMMR (estomac, intestin grêle, voies biliaires, endomètre) prétraitées par au moins une ligne de chimiothérapie. Cependant, en France, il n'est pas remboursé dans cette indication malgré le bénéfice clinique apporté.

Prise en charge du patient avec cancer colorectal métastatique (CCRM) BRAF muté

Pascal ARTRU

Hôpital privé Jean Mermoz, 55 avenue Mermoz, 69008 Lyon (France)

p.artru@gelmad.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître l'épidémiologie et les caractéristiques des CCR BRAF muté
- Connaître l'impact sur la prise en charge thérapeutique en situation métastatique
- Connaître les effets secondaires des thérapies ciblées de seconde ligne

LIENS D'INTÉRÊT

En rapport avec la présentation :

- Consultant / Expert : Pierre-Fabre Oncologie, Servier, Roche, Amgen, MSD, BMS, Mylan, Astra-Zeneca
- Voyages/congrès : Pierre-Fabre Oncologie, Servier, Astra-Zeneca

MOTS-CLÉS

BRAF, MSI, encorafenib

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

Le cancer colorectal représente, avec une incidence de plus de 43 000 nouveaux cas par an en 2018 en France, un véritable problème de santé publique. Responsable de plus de 17 000 décès, il se situe au deuxième rang de la mortalité par cancer chez l'homme et au troisième rang chez la femme. Si la prise en charge des formes localisées repose essentiellement sur l'endoscopie et la chirurgie, les formes métastatiques nécessitent une approche multidisciplinaire qui sera validée en RCP. La stratégie thérapeutique sera orientée selon la masse tumorale, les possibilités de résection, les caractéristiques du patient mais aujourd'hui le statut moléculaire de la tumeur est devenu un prérequis indispensable pour une prise de décision optimale. Parmi ces données, le statut *BRAF*V600E occupe une place primordiale, car l'existence d'une mutation, retrouvée chez environ un malade sur 10, confère un mauvais pronostic et conditionnera toute la prise en charge. Nous développerons ici les grandes lignes du traitement des patients atteints de CCRM *BRAFm*V600E.

Physiopathologie et diagnostic de la mutation *BRAF*

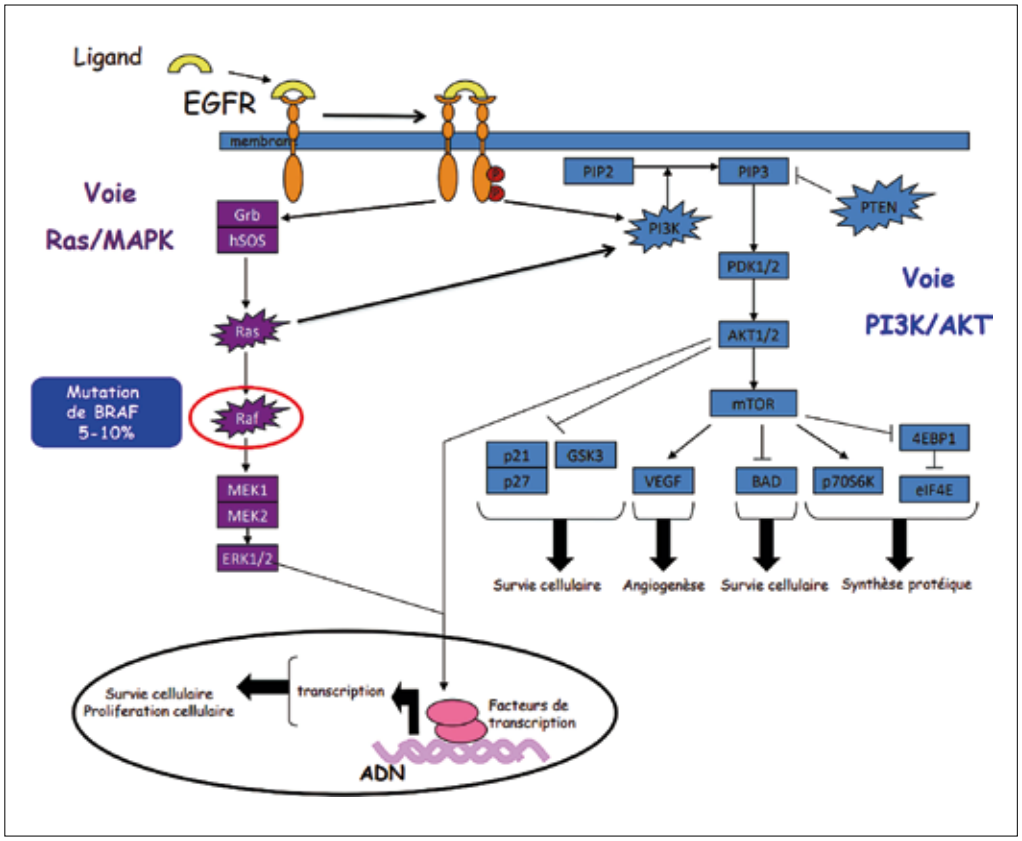
Physiopathologie (figure 1)

Un des principaux mécanismes de prolifération des cellules cancéreuses dans le CCRM est l'activation de la voie de l'EGFR, surexprimée dans près de 50 % des CCRM. Le signal de prolifération est transmis par une cascade de phosphorylations enzymatiques intracellulaires par deux voies principales : la voie des MAPK et la voie AKT-mTOR (schéma 1). La protéine BRAF fait partie de la voie des MAPK. Il s'agit d'une sérine-thréonine kinase dont le gène est situé sur le bras long du chromosome 7. L'activation en cascade de BRAF par RAS active les protéines MEK puis ERK qui vont au niveau du noyau cellulaire activer un grand nombre de gènes impliqués dans la survie et la prolifération cellulaire.

De nombreuses mutations de *BRAF* ont été décrites, réparties en 3 classes. La mutation dite V600E (car substitution d'une valine en acide glutamique au niveau du codon 600) sur l'exon 15 est la plus fréquente (>90 % des mutations

FMC HGE : Organisme certifié Qualiopi pour la catégorie "actions de formation"

Figure 1 : Physiopathologie



BRAF) et est la seule avec des implications pronostiques et thérapeutiques dans le CCRM. Cette mutation est activatrice car aboutissant à une multiplication par 10 de l'activité kinase, non régulée. Elle ne coexiste pratiquement jamais avec une mutation des gènes *RAS* : ces mutations sont dites mutuellement exclusives, étant toutes deux des « driver mutations » de la voie MAPK.

Modalités diagnostiques

Le diagnostic des mutations *RAS/BRAF* repose sur des techniques de biologie moléculaire : soit par NGS réalisés sur des plateformes publiques ou privées, soit par technique de PCR dédiée (type machine Idylla™). Dans le premier cas, le rendu des résultats est plus long (entre 10 et 21 jours) lié en partie à la phase pré-analytique avec désarchivage/sélection du bloc tumoral et envoi en plateformes mais permet également l'information sur un panel de gènes plus ou moins complet. Dans le deuxième cas (Biocartis) le résultat est accessible en 24 heures et souvent réalisé en laboratoire d'anatomopathologie équipé du système mais ne donnera l'information que sur des séquences des gènes testés : le financement de ces tests est une contrainte car actuellement à la charge de l'institution prescriptrice du test : de l'ordre de 800 euros pour le NGS et 200 euros pour le Biocartis. Un remboursement partiel dans le cadre du RIHN est possible mais une inscription à la nomenclature est attendue prochainement. Enfin, pour s'affranchir d'une biopsie tumorale, une détermination du statut *BRAF* sur ADN tumoral circulant (ADNtc) est possible mais la technique n'est ni standardisée, ni remboursée et peut se heurter à un défaut d'ADNtc détectable en particulier en l'absence de métastases hépatiques.

Statut *BRAF* et dMMR

Biologiquement, la mutation *BRAF*V600E est associée au phénotype hyperméthylateur CIMP (« The CpG Island Methylator Phenotype ») et du coup, les tumeurs *BRAF* mutées présentent dans 20 à 30 % des cas un phénotype dMMR/MSI dit sporadique, lié une hyperméthylation du promoteur de MLH1. Ces tumeurs présentent donc un déficit du système de réparation des mésappariements de l'ADN (statut dMMR pour « Deficient MisMatch Repair system »). Elles sont éligibles aux traitements par immunothérapie.

Épidémiologie, présentation clinique, et pronostic

Une mutation *BRAF* V600E est retrouvée environ dans 8 à 12 % des CCRM. Il s'agit le plus souvent de patients âgés, de sexe féminin avec une tumeur colique droite (60 à 80 %), peu différenciée, avec composante mucineuse. L'extension métastatique est souvent ganglionnaire et péritonéale, plus qu'hépatique et pulmonaire.

Au stade localisé, l'analyse poolée des données de survie des principaux essais de chimiothérapie adjuvante a confirmé le mauvais pronostic des cancers stade II et III avec mutation *BRAF* à la fois en termes de survie sans rechute et de survie globale.

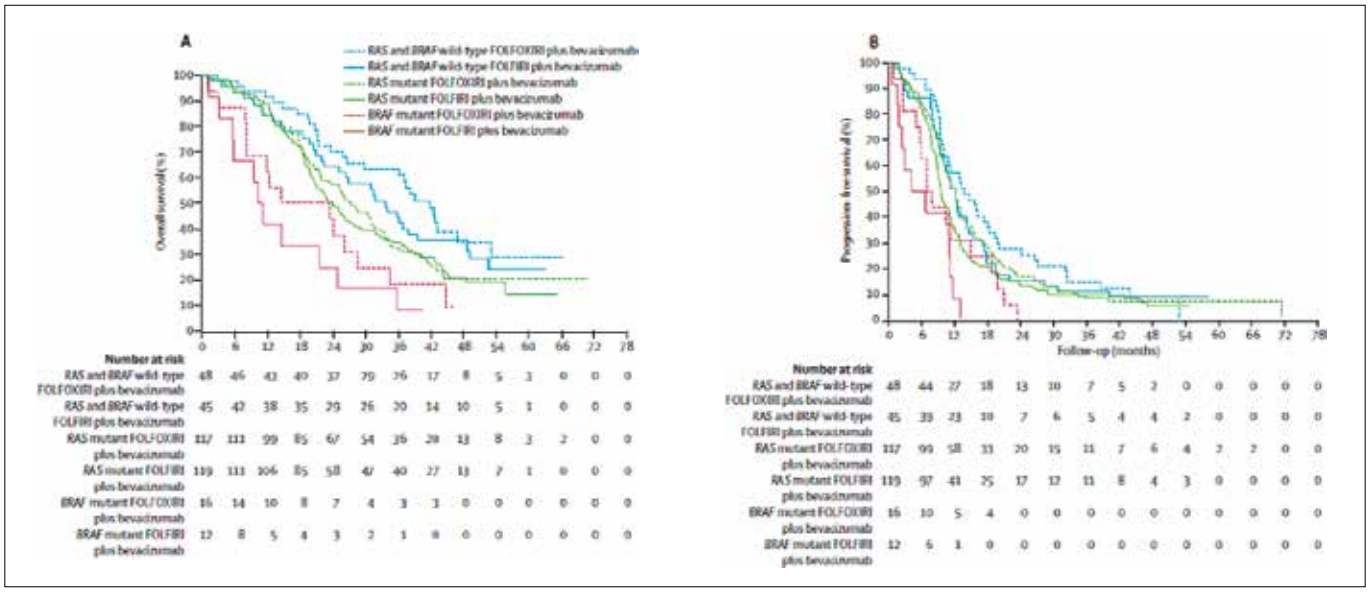
Chez les patients métastatiques, l'impact en survie globale est encore plus spectaculaire avec des médianes de survie globale inférieures à 18 mois dans l'essai randomisé dédié FIRE 4.5 et ce malgré l'utilisation d'associations trichimiothérapie (FOLFOXIRI) plus thérapie ciblée.

Traitement des CCRM *BRAFm* V600E pMMR

Traitement en première ligne

Devant le mauvais pronostic de ces tumeurs, il a rapidement été envisagé un recours à des protocoles intensifs de chimiothérapie type trichimiothérapie (FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX). À partir d'une phase I italienne multicentrique dédiée, et de l'analyse des données du sous-groupe de patients avec mutation *BRAF*V600E dans la phase III TRIBE, le schéma FOLFOXIRI-bevacizumab s'est rapidement imposé comme le

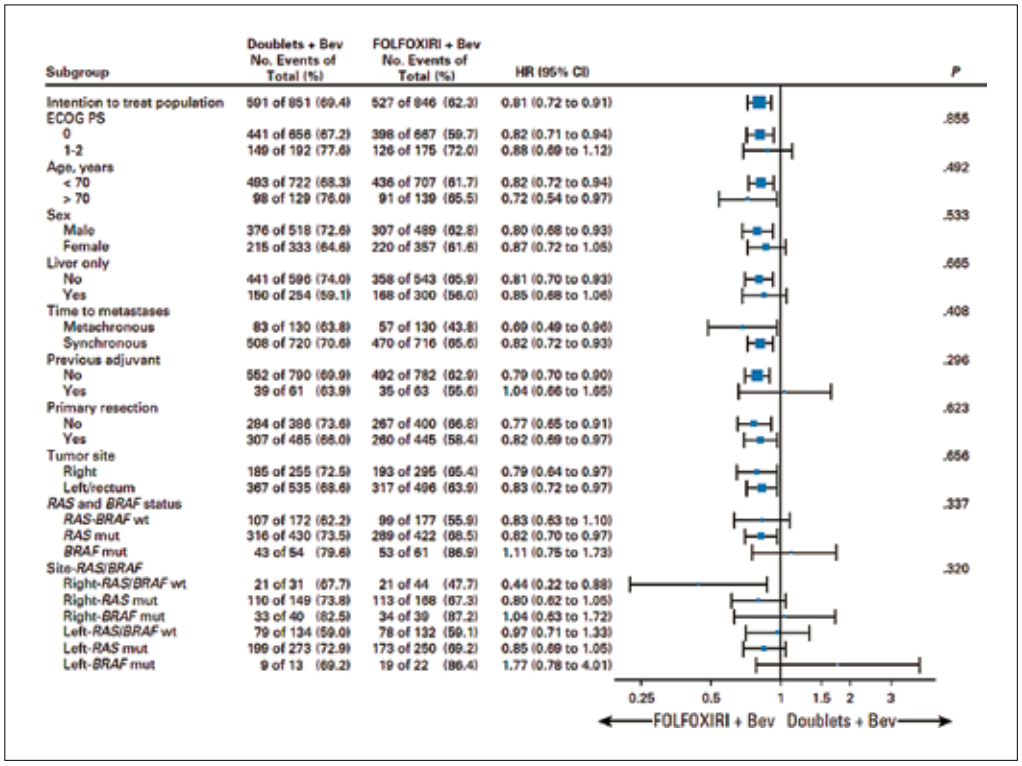
Figure 2 : Courbes de SG et de SSP selon le profil moléculaire dans TRIBE (d'après Cremolini C, *et al.*, Lancet Oncol 2015



standard de première ligne chez les patients capables de le recevoir (OMS 0-1) (**figure 2**) (1). Toutefois une récente méta-analyse des essais comparant la trichimiothérapie-bevacizumab à la bichimiothérapie-bevacizumab n'a pas montré de bénéfice évident en faveur de la trichimiothérapie (**figure 3**) (2).

Dans le même temps, l'analyse rétrospective des sous-groupes de patients avec tumeur *BRAF*V600E mutée traités dans les essais avec anticorps anti-EGFR semblant donner des résultats prometteurs, plusieurs méta-analyses ont été réalisées sans résultat probant. Il a donc été monté par l'intergroupe allemand AIO un essai européen (FIRE 4.5) comparant une trichimiothérapie-cetuximab *versus* une trichimiothérapie-bevacizumab par le biais d'une randomisation 2/1 en première ligne dans une population de patients atteints de CCRM *BRAF* V600E mutés pMMR. L'étude était négative sur son objectif principal qui était le taux de réponse (50 % chimio-cetuximab *versus* 60 % bevacizumab) avec un bénéfice significatif de survie sans progression en faveur du bevacizumab (médiane 10 versus 6 mois, p=0.01) et une tendance dans le même sens en survie globale (17,2 *versus* 15,1 mois, NS) (3).

Figure 3 : Méta-analyse trichimio *versus* bichimio-bev : pas de gain de SG de la trichimio ? (Cremolini C et L., J Clin Oncol 2020)



À ce jour la recommandation est donc l'utilisation d'une bichimiothérapie avec bevacizumab (recommandation grade C TNCD 2022), l'utilisation d'une trichimiothérapie pouvant être réservée aux patients en bon état général (OMS 0-1) et non exposés à l'oxaliplatine en situation adjuvante. L'utilisation des anticorps anti-EGFR n'est pas recommandée en 1re ligne.

Des essais sont en cours évaluant la place des traitements ciblés anti-BRAF en première ligne et en particulier l'essai BREAKWATER phase III comparant encorafenib + cetuximab à la même association avec chimiothérapie.

Traitement de deuxième ligne

Avant la mise en place d'un traitement dédié, l'analyse de plusieurs essais de première ligne montrait un mauvais accès en deuxième ligne et de mauvais résultats de survie des patients avec tumeur *BRAFm*.

La compréhension des cascades de phosphorylation enzymatique impliquées dans la voie EGFR a permis rapidement de développer des stratégies de blocage combinant différents agents. Le point d'orgue a été l'essai de phase III BEACON qui a démontré en deuxième ou troisième ligne de traitement de patients atteints de CCRM *BRAFm*, tous exposés au bevacizumab, que les combinaisons anti-EGFR (cetuximab) + anti-BRAF (encorafenib) : double inhibition, ou anti-EGFR + anti-BRAF + anti-MEK (binimetinib) : triple inhibition, étaient supérieures au bras contrôle choisi : irinotécan + cetuximab, en termes de survie globale, survie sans progression et taux de réponse (4). La survie globale était comparable dans les bras double et triple inhibition (9,3 mois *versus* 5,9 mois dans le bras contrôle) avec un taux de réponse en faveur de la triple inhibition (27 % *versus* 20 %, non comparé, *vs.* 2 % dans le bras contrôle). Le taux de complications grade 3-4 était non différent dans les 3 bras, en faveur de la double inhibition (58 % triple, 50 % double, 61 % contrôle) (**figures 4 et 5**). L'utilisation de binimetinib était en particulier responsable de potentielles toxicités cardiaques, rénales et ophtalmologiques.

Au final, l'AMM européenne a retenu comme standard thérapeutique l'utilisation de l'encorafenib en association au cetuximab, dans le traitement de patients adultes atteints de CCRM porteur d'une mutation *BRAF* V600E, ayant progressé après un ou deux traitement(s) antérieur(s) systémique(s) au stade métastatique et présentant un score ECOG 0 ou 1. En cas de score ECOG à 2 une discussion en RCP est recommandée.

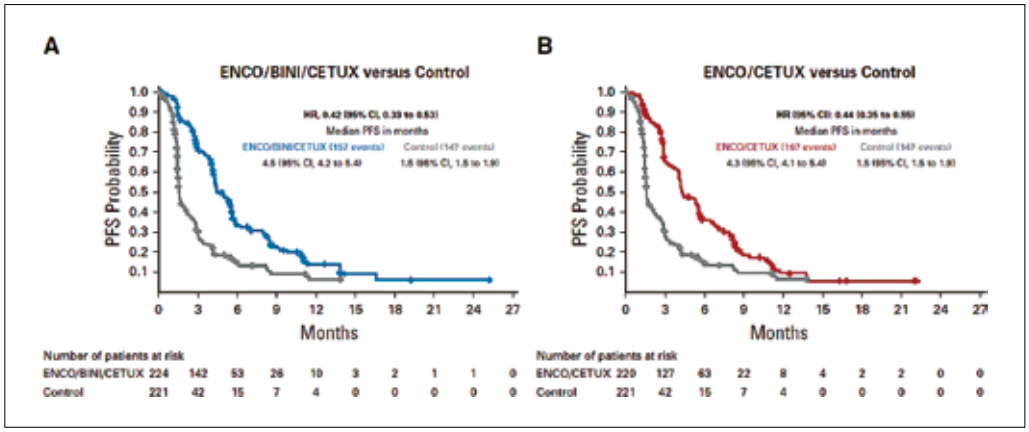
L'encorafenib (BRAFTOVI®) se prend par voie orale tous les jours en une prise de 4 gélules de 75 mg soit 300 mg. Il est désormais disponible en officine de ville. Il est associé au cetuximab (administration classique intraveineuse avec dose de charge à J1 de 400 mg/m² puis perfusion hebdomadaire de 250 mg/m²). Il peut être discuté en RCP une perfusion tous les 14 jours de cetuximab 500 mg/m² ou l'utilisation de l'autre anti-EGFR (panitumumab 6 mg/kg tous les 14 jours).

De façon remarquable, l'utilisation d'encorafenib bloque les effets secondaires cutanés du cetuximab et l'utilisation prophylactique d'antibiotiques n'est pas utile. Il faut par contre proscrire l'exposition au soleil. Il existe un risque théorique d'augmentation des cancers cutanés (3 % *versus* 0 % dans BEACON) nécessitant une surveillance dermatologique. Cette surveillance comprend en théorie un examen initial puis tous les deux mois sous traitement, et six mois après la fin du traitement. En cas de lésion cutanée, l'exérèse est recommandée mais pas l'arrêt du traitement. Le risque émétique de l'association est faible ne justifiant pas de traitement préventif systématique. Fréquemment des arthralgies sont notées pouvant justifier l'utilisation de paracétamol, d'AINS ou de faible dose de corticoïdes (6).

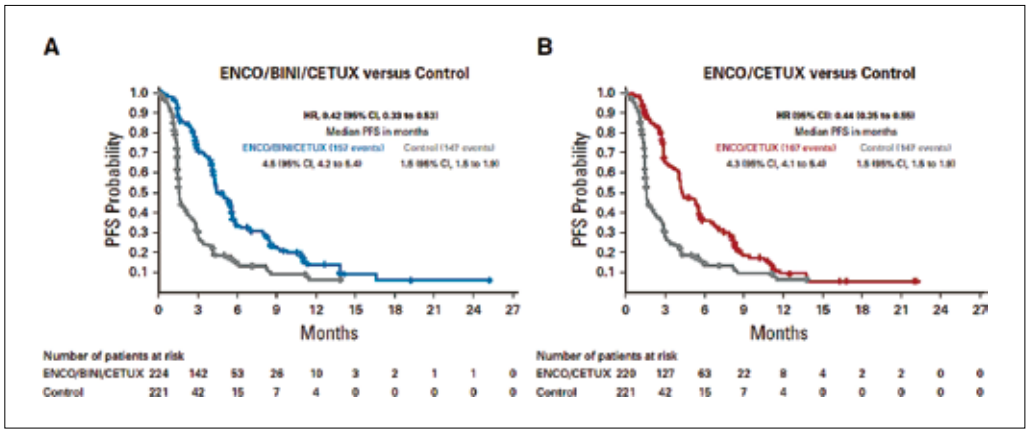
Une évaluation du contrôle tumoral toutes les 8 semaines paraît indispensable au vu du coût du traitement et des survies limitées.

Des essais sont en cours combinant immunothérapie anti-PD1 (nivolumab) et traitement par encorafenib/cetuximab : phase II randomisée du SWOG en cours, les premiers résultats sur 22 malades retrouvant un taux de réponse à 50 % et une survie globale à 15 mois. Le postulat est que les tumeurs *BRAFm* pMMR ont une charge mutationnelle élevée et que le traitement combiné pourrait favoriser un switch phénotypique pMMR → dMMR.

Figures 4

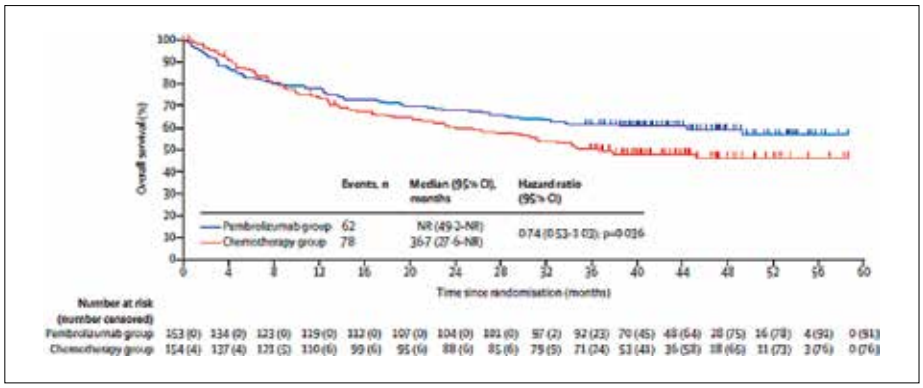


BEACON : courbes de SSP actualisées (Tabernero J, *et al.*, J Clin Oncol 2021)

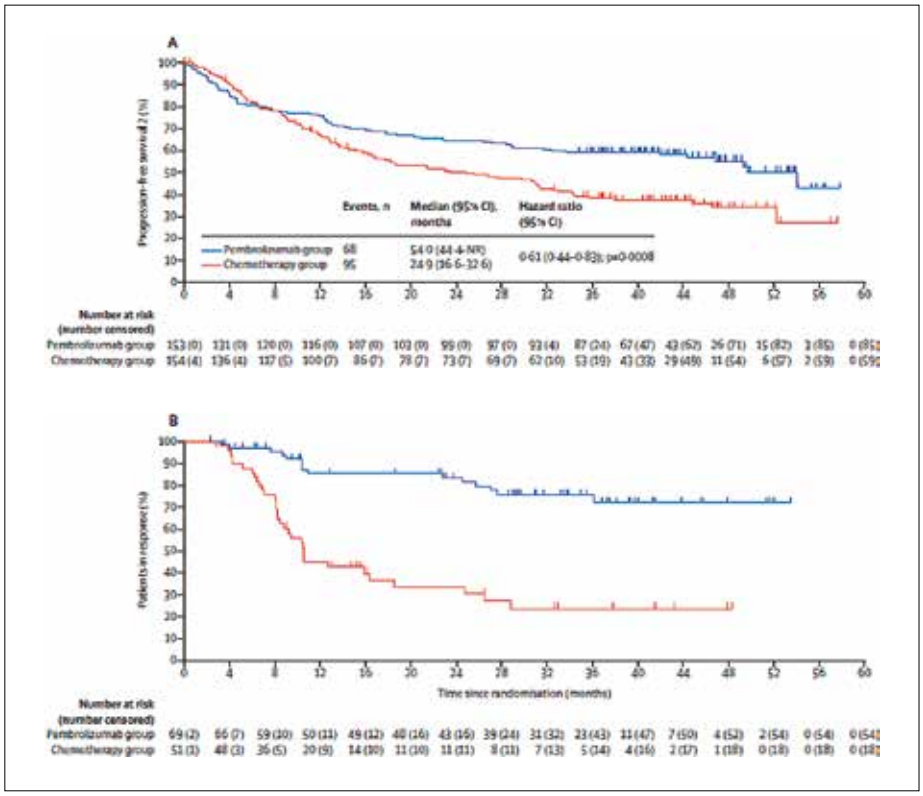


BEACON : courbes de SG actualisées (Tabernero J, *et al.*, J Clin Oncol 2021)

Figures 5



KEYNOTE 177 : courbe de SG actualisée (d'après Diaz LA, *et al*., Lancet Oncol 2022)



KEYNOTE 177 : courbes de SSP et survie avec réponse actualisées
(d'après Diaz LA, *et al*., Lancet Oncol 2022)
Intérêt de montrer cette courbe pour les patients MSI ? ou montrer l'analyse de sous-groupes des MSI *BRAFm*

Traitement de 3e ligne et au-delà

Tout patient non traité par encorafenib cetuximab en deuxième ligne doit être exposé à ce traitement si son état général le permet. Sinon le recours aux drogues orales comme le regorafenib et le trifluridine-tipiracil a été validé par des essais de phase III (recommandation de grade A, TNCD).

Traitement chirurgical des métastases

Les différentes séries de la littérature retrouvent toujours la mutation *BRAF* comme associée à un mauvais pronostic chez les patients atteints de CCRM et opérés de leurs métastases. Cependant, en cas de lésions secondaires opérables, une étude française rétrospective avec appariement a montré que la chirurgie des métastases était possible car associée à la même survie sans rechute (médiane 10 mois *versus* 13 mois, NS). Par contre, la survie après rechute est plus mauvaise chez les patients *BRAFm* reflétant leur mauvais pronostic global (médiane 23 *versus* 44 mois, p= 0,05) (7).

Traitement des patients atteints de CCRM avec mutation BRAF V600E dMMR

En première ligne métastatique, les résultats de la vaste phase III internationale KEYNOTE 177 ont montré la supériorité d'un traitement par immunothérapie (anticorps anti PD1, 200 mg IV tous les 21 jours) sur la chimiothérapie +/- thérapie ciblée (au choix de l'investigateur) : le bénéfice était significatif en taux de réponse (44 % *versus* 33 %), médiane de survie sans progression (doublée : 16,5 mois *versus* 8,2 mois), et non significatif statistiquement mais très pertinent cliniquement en termes de médiane de survie globale (non atteinte *versus* 36,7 mois) en raison d'un cross-over permettant l'accès à l'immunothérapie dans le bras chimiothérapie. De façon remarquable, la qualité de vie était même améliorée sous traitement dans le bras immunothérapie (**figure 5**). Dans la population globale de 307 patients, 77 soit 25 % étaient *BRAFm* V600E. Dans ce sous-groupe, les mêmes bénéfices de l'immunothérapie étaient constatés avec par exemple une amélioration majeure de la survie sans progression (HR 0,48 *versus* 0,5 pour les non mutés) (8,9).

En conséquence le traitement de première ligne d'un patient atteint de CCRM *BRAFm*V600 E dMMR est le pembrolizumab (recommandation grade B).

En deuxième ou troisième ligne après échec de l'immunothérapie, il est recommandé chez ces patients d'utiliser l'association encorafenib-cetuximab (grade B). En effet, dans l'essai BEACON, 9,2 % des patients traités dans les bras expérimentaux (41 sur 444) étaient porteurs d'une tumeur dMMR (contre 5 % du bras contrôle). En analyse de sous-groupe le bénéfice de survie globale semblait pertinent dans cette faible population.

En deuxième ligne chez un patient naïf d'immunothérapie, il est recommandé l'accès à un essai d'immunothérapie ou une prescription d'immunothérapie hors AMM validée en RCP.

Conclusion

La recherche d'une mutation *BRAF* V600E est un préalable indispensable pour définir une stratégie optimale de prise en charge d'un patient atteint de CCRM. Elle est associée près d'une fois sur 4 à un phénotype dMMR et dans ce cas le patient doit être traitée par immunothérapie. Chez les patients mutés *BRAF*V600E, plusieurs lignes de chimiothérapie sont envisageables. Il faudra veiller à surveiller ces patients étroitement en première ligne pour pouvoir offrir au maximum d'entre eux le traitement de recours de deuxième ligne par encorafenib-cetuximab qui peut permettre des survies prolongées sans toxicité majeure. Le développement de nouvelles combinaisons thérapeutiques et en particulier le recours à l'immunothérapie sont indispensables pour améliorer le pronostic de ces patients qui demeure médiocre. Demain, des stratégies adjuvantes et néoadjuvantes seront potentiellement développées aussi dans cette population particulière.

Références bibliographiques

1. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, *et al.* FOLFOXIRI plus bevacizumab *versus* FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol. 2015;16:1306-15.
2. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, Bendell J, Gruenberger T, Rossini D, *et al.* Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab *versus* Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal CancerJ Clin Oncol. 2020 Aug 20:JCO2001225. doi: 10.1200/JCO.20.01225.
3. Stintzing S, Heinrich K, Tougeron D, Modest DP, Schwaner I, Euker J, *et al.* J Clin Oncol 2021;39(suppl 15; abstr 3502)
4. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, *et al.* Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. N Engl J Med 2019 ; 381:1632-1643.
5. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, *et al.* Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated *BRAF* V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. J Clin Oncol. 2021 Feb 1;39(4):273-284.
6. Tabernero J, Velez L, Trevino TL, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, *et al*. Management of adverse events from the treatment of encorafenib plus cetuximab for patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: insights from the BEACON CRC study. ESMO Open. 2021 Dec;6(6):100328. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100328.
7. Bachet JB, Moreno-Lopez N, Vigano L, Marchese U, Gelli M, Raoux L, *et al.* BRAF mutation is not associated with an increased risk of recurrence in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. Br J Surg. 2019 ;106:1237-1247.
8. Andre T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, *et al.* Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer N Engl J Med 2020;383:2207-18.
9. Diaz LA, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LV, Punt C, *et al.* Pembrolizumab *versus* chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2022; 23: 659–70.

Abréviations

CCRM : cancer colorectal métastatique

dMMR : deficient MisMatch Repair

pMMR : proficient MisMatch Repair

MSI : microsatellite instability

MSS : microsatellite stable

EGFR : epidermal growth factor

MAPK : mitogen activated protein Kinases

NGS : next generation sequencing

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

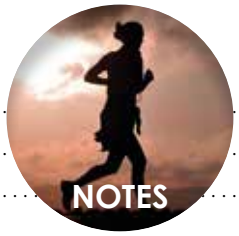
RIHN : référentiel des actes innovants hors nomenclature

NB : En cas de recommandation indiquée, le niveau de recommandation est celui du TNCD 2022

5

Les cinq points forts

- Tout patient atteint de cancer colo-rectal métastatique (CCRM) doit bénéficier d'une détermination du statut *BRAF* de sa tumeur en complément du statut *RAS* et MMR.
- Les tumeurs *BRAFm* V600E sont associées à un mauvais pronostic et imposent une prise en charge spécifique.
- Un patient atteint de CCRM *BRAFm* V600E dMMR/MSI doit être traité en première ligne par immunothérapie avec le pembrolizumab.
- Le traitement de première ligne des patients avec CCRM *BRAFm* V600E pMMR/MSS consiste en une chimiothérapie combinée avec le bevacizumab (anti angiogénique).
- Au-delà de la première ligne, un traitement par encorafenib-cetuximab est indiqué.


NOTES

SYNTHÈSE DES NOUVELLES RECOMMANDATIONS

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)

→ Nutrition et activité physique en cancérologie (Recommandations françaises)

Cindy Neuzillet (St-Cloud)

Question 1

1 seule réponse fausse

Concernant le diagnostic de la dénutrition :

- ❍ A. Il repose sur l'association d'un critère étiologique et d'un critère phénotypique
- ❍ B. Une albuminémie < 30 g/L est un critère de dénutrition
- ❍ C. Les examens permettant d'évaluer la composition corporelle sont l'absorptiométrie à rayons X, la bioimpédancemétrie et la tomodensitométrie abdominale en coupe L3
- ❍ D. La préhensiométrie (*handgrip test*), le test de lever de chaise et la vitesse de marche permettent d'évaluer la fonction musculaire
- ❍ E. Une perte de poids de 10 % en 1 mois par rapport au poids de forme est un critère de dénutrition sévère.

Question 2

1 seule réponse fausse

Concernant les interventions nutritionnelles en oncologie digestive :

- ❍ A. La cible calorique est de 25-30 kcal/kg/jour quelle que soit la situation clinique (péri-opératoire, traitement systémique)
- ❍ B. La cible protéique est de 1 à 1,5 g/kg/jour
- ❍ C. Le jeûne intermittent peut améliorer la tolérance et l'efficacité de la chimiothérapie
- ❍ D. Il n'y a pas d'intervention pharmacologique à visée nutritionnelle validée avec un haut niveau de preuve
- ❍ E. La supplémentation en micronutriments ne doit être proposée qu'en cas de carence identifiée

Question 3

1 seule réponse exacte

Laquelle de ces situations représente une contre-indication à la pratique d'activité physique adaptée ?

- ❍ A. Si le patient est fatigué (EVA fatigue ≥ 4)
- ❍ B. En intercure de chimiothérapie (il est recommandé de se reposer)
- ❍ C. Présence de métastases osseuses
- ❍ D. Présence d'une stomie
- ❍ E. Aucune de ces situations n'est une contre-indication à la pratique d'APA

→ Consensus en hypertension portale : Baveno VII

Isabelle OLLIVIER-HOURNAUD (Caen)

Question 1

1 seule réponse fausse

Parmi les propositions suivantes concernant les bétabloquants non cardiosélectifs, laquelle est fausse ?

- ❍ A. Ils sont indiqués pour prévenir la décompensation de cirrhose, même en l'absence de varice oesophagienne et cardio-tubérositaire
- ❍ B. Ils sont indiqués pour prévenir l'hémorragie par rupture de varices oeso-gastriques
- ❍ C. Ils sont contre-indiqués en cas d'ascite
- ❍ D. Ils sont indiqués si l'élasticité est ≥ 25 kPa
- ❍ E. Ils sont indiqués en cas de varices de grade 1 sans signes rouges

Question 2

1 seule réponse fausse

Parmi les propositions suivantes concernant l'endoscopie dans le dépistage de l'HTP, laquelle est fausse ?

- ❍ A. Elle peut être évitée si l'élasticité est < 20kPa et les plaquettes sont > 150 G/L
- ❍ B. Elle doit être réalisée en cas de contre-indication ou d'intolérance aux béta-bloquants si l'élasticité est ≥ 20kPa ou les plaquettes sont ≤ 150 G/L
- ❍ C. Elle n'est pas indiquée chez les patients déjà traités par béta-bloquants
- ❍ D. En prévention primaire de la rupture des varices, elle permet de réaliser des ligatures de varices oesophagiennes à haut risque hémorragique seulement
- ❍ E. Elle doit être systématiquement réalisée au diagnostic de Maladie Vasculaire Porto-Sinusoïdale

Question 3

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes concernant les anticoagulants, laquelle des propositions suivantes est vraie ?

- ❍ A. Ils ne peuvent jamais être arrêtés en cas de thrombose veineuse portale (TVP) non cirrhotique
- ❍ B. Ils ne sont pas indiqués en cas de TVP sur cirrhose s'il n'y a pas d'indication de transplantation à moyen terme
- ❍ C. Les anticoagulants oraux directs peuvent être prescrits en cas de cirrhose Child-Pugh A et B
- ❍ D. Les anticoagulants oraux directs sont autorisés en cas de TVP non cirrhotique quelle que soit la cause

→ Prise en charge de l'Endobrachy œsophage (EBO) (recommandations américaines)

Emmanuel CORON (Nantes)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les affirmations suivantes concernant le dépistage de l'EBO, laquelle est vraie ?

- ❍ A. Il s'adresse uniquement aux patients de plus de 50 ans
- ❍ B. Il s'adresse uniquement aux patients avec antécédents familiaux d'EBO
- ❍ C. L'endoscopie œsogastroduodénale (réalisée par voie nasale ou buccale) reste la méthode de référence pour détecter l'EBO
- ❍ D. La vidéocapsule endoscopique est validée dans cette indication
- ❍ E. La chromo-endoscopie virtuelle n'est pas plus efficace que l'exploration en lumière blanche

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi les affirmations suivantes concernant la réalisation d'une endoscopie de surveillance d'un EBO, laquelle est vraie ?

- ❍ A. Le temps d'inspection dédié est de 10 secondes par centimètre d'EBO
- ❍ B. Seul l'examen en lumière blanche (avec biopsies ciblées) est nécessaire
- ❍ C. Les biopsies ciblées ont remplacé les biopsies en quatre quadrants systématiques
- ❍ D. Le protocole de Seattle reste recommandé en 2023 et doit être réalisé de manière systématique
- ❍ E. Le traitement par IPP est uniquement recommandé chez les patients symptomatiques ou ayant une œsophagite peptique associée à l'EBO

Question 3

1 seule réponse exacte

Parmi les affirmations suivantes concernant la détection de la dysplasie, laquelle est vraie ?

- ❍ A. Tous les patients ayant un diagnostic de dysplasie (quel que soit le stade) doivent être pris en charge en centre expert
- ❍ B. Le diagnostic de dysplasie sur EBO doit toujours faire l'objet d'une relecture par un anatomo-pathologiste expert en la matière
- ❍ C. Après traitement par radiofréquence d'un EBO dysplasique, il n'est plus nécessaire de faire de biopsies de surveillance du néo-épithélium
- ❍ D. Les patients ayant un diagnostic d'EBO non dysplasique doivent avoir une endoscopie de surveillance tous les ans
- ❍ E. Les patients avec œsophagite érosive et EBO doivent avoir une nouvelle endoscopie après 2 semaines d'IPP à double dose

→ Prévention, diagnostic et prise en charge des infections au cours des maladies inflammatoires de l'intestin : recommandations ECCO 2021

Patrick FAURE (Toulouse)

Question 1

1 seule réponse fausse

Concernant les infections opportunistes chez les patients atteints d'une MICI sous immunomodulateurs :

- ❍ A. La prévalence du virus de l'hépatite B, du virus de l'hépatite C et du VIH chez les patients atteints de MICI est similaire à celle de la population générale
- ❍ B. L'infection primaire à EBV chez les patients EBV-négatifs semble être un facteur de risque de maladie lymphoproliférative
- ❍ C. Les personnes immunodéprimées qui sont séronégatives pour les IgG du virus varicelle-zona (VZV) sont à risque de varicelle grave et nécessitent une prophylaxie rapide post-exposition
- ❍ D. Un risque accru d'infection par le zona est observé chez les patients atteints de MICI
- ❍ E. Les patientes atteintes de MICI sous thiopurines n'ont pas de sur-risque de dysplasie cervicale de haut grade ou de cancer du col utérin

Question 2

1 seule réponse fausse

Concernant l'infection à* Clostridioides difficile *associée à une MICI

- ❍ A. La MICI est un facteur de risque indépendant d'infection à *C.difficile*
- ❍ B. Le dépistage de l'infection à *C.difficile* est recommandé à chaque poussée de la maladie
- ❍ C. Le diagnostic nécessite la détection de *C.difficile* toxinogène dans les selles et un tableau clinique compatible
- ❍ D. Le traitement de première ligne pour une forme non sévère repose sur le métronidazole
- ❍ E. L'endoscopie n'est pas recommandée comme outil de diagnostic

Question 3

1 seule réponse fausse

Chez un patient atteint de MICI sous immunomodulateurs

- ❍ A. les vaccins vivants doivent être administrés avant le début du traitement immunomodulateur avec un intervalle minimum de sécurité de 3 mois
- ❍ B. Les vaccins vivants sont contre-indiqués pendant l'immunomodulation
- ❍ C. Le succès de la vaccination peut être compromis par l'immunodépression
- ❍ D. La vaccination de l'entourage proche est recommandée

→ Prise en charge du cancer anal

Laurent SIPROUDHIS (Rennes)

Question 1

1 seule réponse fausse

Parmi les propositions suivantes qui concernent la prise en charge de la dysplasie du canal anal, laquelle est fausse ?

- ❍ A. Les lésions de dysplasie de haut grade sont la cible de la prise en charge thérapeutique
- ❍ B. Les lésions de dysplasie de haut grade régressent rarement spontanément
- ❍ C. La persistance d'une infection HPV 16 reste l'élément pathogénique clé de la survenue de la dysplasie de haut grade
- ❍ D. Le traitement de la dysplasie de haut grade du canal anal réduit de moitié l'incidence du cancer invasif dans certaines populations à risque très élevé
- ❍ E. Les femmes ayant une transplantation d'organe solide depuis plus de 10 ans sont à risque très élevé de dysplasie de haut grade et de cancer du canal anal

Question 2

1 seule réponse exacte

Toutes les explorations suivantes sont systématiques au bilan initial d'un cancer invasif du canal anal, sauf une : laquelle ?

- ❍ A. Examen anuscopique avec biopsie de la lésion pour analyse histologique
- ❍ B. IRM ano-périnéale
- ❍ C. TEP scan
- ❍ D. Scanner thoraco-abdominopelvien
- ❍ E. Examen gynécologique chez les femmes

Question 3

1 seule réponse exacte

En cas de cancer anal non métastatique traité par radiochimiothérapie : l'évaluation de la réponse doit être faite après la fin de la séquence thérapeutique à l'échéance de :

- ❍ A. 12 semaines
- ❍ B. 26 semaines
- ❍ C. 52 semaines
- ❍ D. 104 semaines

Nutrition et activité physique en cancérologie (Recommandations françaises)

Cindy NEUZILLET

Département d'Oncologie Médicale, Institut Curie, Université Versailles Saint-Quentin - Université Paris Saclay, 35 rue Dailly - 92210 Saint Cloud, France

cindy.neuzillet@curie.fr

LIENS D'INTÉRÊT

Honoraires / consulting : Amgen, AstraZeneca, Baxter, Bristol-Myers Squibb, Fresenius Kabi, Incyte Biosciences, Merck, MSD, Mylan, Novartis, Nutricia, OSE Immunotherapeutics, Pierre Fabre, Roche, Sanofi, Servier, Viatris

Financement recherche / essais cliniques : AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Fresenius Kabi, Nutricia, OSE Immunotherapeutics, Roche, Servier, Viatris

MOTS-CLÉS

Activité physique adaptée ; Dénutrition ; Sarcopénie ; Soins de support.

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

La dénutrition est une situation fréquente en oncologie, affectant environ 40 % des patients atteints de cancer [**Tableau 1**] (1,2). Elle est plus fréquente chez les sujets âgés et chez ceux dont la maladie est avancée. En oncologie digestive, sa prévalence dépasse 60 % chez les patients atteints de cancer du pancréas ou œsogastrique (1,2).

La dénutrition est liée à un déséquilibre entre les apports énergétiques et protéiques diminués et des dépenses augmentées, associé à une diminution de l'activité physique (3).

Tableau 1 : Prévalence de la dénutrition dans les cancers digestifs : études NUTRICANCER (1,2)

Localisation tumorale	Prévalence
Tous cancers	39 % Métastatiques : 42 % > Localisés : 27 %
Pancréas	54-67 %
Œsophage/Estomac	53-60 %
Foie	55 %
Colorectal	35-39 %

Dans les cancers digestifs, la physiopathologie de la dénutrition est multifactorielle [**Tableau 2**].

La dénutrition est souvent sous-estimée et sous-diagnostiquée entraînant un retard dans sa prise en charge (4). Elle a de multiples conséquences négatives en altérant la qualité de vie (QdV), en diminuant la tolérance et l'efficacité des traitements, en augmentant le risque de complications, le nombre

Tableau 2 : Mécanismes de la dénutrition dans les cancers digestifs (4)

(i)	diminution des ingesta, elle-même d'origine multifactorielle
(ii)	effets secondaires de la chimiothérapie et de la radiothérapie (nausées, vomissements, troubles du goût et de l'odorat, mucosités, diarrhées et colites de mécanismes divers, perte d'appétit, malabsorption)
(iii)	séquelles d'une intervention chirurgicale (en particulier, la chirurgie du tractus gastro-intestinal supérieur et du pancréas)
(iv)	syndrome inflammatoire et hypercatabolisme induits par la tumeur
(v)	obstruction du tube digestif (par la tumeur primaire ou la carcinose péritonéale)
(vi)	cholestase et insuffisance pancréatique exocrine

FMC HGE : Organisme certifié Qualiopi pour la catégorie "actions de formation"

et la durée d'hospitalisation et les coûts des soins (5). L'état nutritionnel du patient conditionne sa survie au même titre que le stade tumoral (6). Au total, la dénutrition est responsable d'une perte de chance pour les patients.

La dénutrition, la sarcopénie et la cachexie sont trois entités interconnectées :

- la dénutrition, dont la définition a été récemment actualisée par la Haute Autorité de Santé (HAS) (7,8), est non spécifique à l'oncologie (**Figure 1**) ;
- la sarcopénie était initialement un concept gériatrique utilisé pour décrire la perte de masse et/ ou de fonction musculaire liée à l'âge (critères *European Working Group on Sarcopenia in Older People* [EWGSOP]2 (9), transposée en oncologie sous le terme de sarcopénie secondaire (10). Elle peut être diagnostiquée par des méthodes d'analyse de la composition corporelle permettant d'évaluer la masse musculaire (absorptiométrie à rayons X [DEXA], bioimpédancemétrie [BIA], tomodensitométrie abdominale en coupe L3 [TDML3], imagerie par résonnance magnétique [IRM]), et/ ou de la force musculaire (préhensiométrie ou *handgrip test*, test de lever de chaise), et/ ou de la performance musculaire (test de vitesse de marche) (HAS 2019 et 2021, EWGSOP2) ;
- la cachexie est définie par une perte de muscle squelettique avec ou sans perte de masse grasse, secondaire à un hypercatabolisme dans un contexte inflammatoire (11) ; la cachexie liée au cancer a fait l'objet de recommandations de prise en charge récentes par la société américaine d'oncologie clinique (ASCO) en 2020 (12) et par la société européenne d'oncologie médicale (ESMO) en 2021 (13).

Ces syndromes sont des phénomènes dynamiques, réversibles au stade précoce, mais qui, à un stade avancé, deviennent réfractaires, les interventions nutritionnelles perdant alors leur efficacité (11). Par conséquent, dès le début du parcours du patient et en parallèle des traitements conventionnels, les soins de support incluant l'accompagnement nutritionnel et l'activité physique adaptée (APA) jouent un rôle déterminant dans la prise en charge des cancers digestifs, et plus largement en oncologie (14,15). Il est crucial de détecter précocement la dénutrition, de la prévenir et d'agir contre elle à tous les stades du cancer et à tous les moments du parcours de soins (14). Le rôle de l'APA a été reconnu et intégré dans les dernières recommandations de l'ASCO publiées en 2022 (15) et de la société européenne de nutrition clinique et métabolisme (ESPEN) en 2021 (14).

Afin de sensibiliser les professionnels sur ces problématiques nutritionnelles et de diffuser leur pratique, le Thésaurus National de Cancérologie Digestive a été enrichi en 2019 d'un chapitre dédié à la nutrition et l'APA, deux piliers de la prise en charge multidisciplinaire de la dénutrition (16). Ce chapitre est un travail collaboratif sous l'égide de toutes les sociétés médicales et chirurgicales françaises impliquées en oncologie digestive (partenaires de la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie [SNFGE]), nutrition (Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme [SFNCM]) et soins de support (Association Francophone des Soins Oncologiques de Support [AFSOS], Société Française des Professionnels en Activité Physique Adaptée [SFP-APA]). Sa rédaction et sa relecture ont impliqué un groupe de travail multidisciplinaire, rassemblant des experts de différentes spécialités (hépato-gastroentérologues, chirurgiens digestifs,

Figure 1 : Diagnostic de la dénutrition chez l'adulte de < 70 ans (critères HAS 2019) [7] et ≥ 70 ans (critères HAS 2021) (8)

Dépistage **systématique** à chaque consultation et ≥ 1 fois/semaine en hospitalisation

Critère phénotypique (≥ 1 critère)	**Critère étiologique** (≥ 1 critère)
Perte de poids ≥ 5% en 1 mois ou ≥ 10% en 6 mois ou ≥ 10% par rapport au poids habituel	Diminution de la prise alimentaire ≥ 50% pendant > 1 semaine, ou toute réduction des apports pendant > 2 semaines par rapport aux ingesta habituels ou aux besoins protéino-énergétiques estimés
< 70 ans : IMC < 18,5 kg/m² ≥ 70 ans : IMC < 22 kg/m²	Absorption réduite (malabsorption/maldigestion)
Diminution quantifiée de : < 70 ans : la masse et/ou de la force musculaire, ≥ 70 ans : la masse et de la force musculaire	Situation d'agression (hypercatabolisme protéique avec ou sans syndrome inflammatoire) : - Pathologie aigue - Pathologie chronique évolutive - **Pathologie maligne évolutive**

Diagnostic de dénutrition = 1 critère phénotypique + 1 critère étiologique

SÉVÉRITÉ ?

MODÉRÉE (≥ 1 critère)	**SÉVÈRE** (≥ 1 critère)
Perte de poids ≥ 5% en 1 mois ou ≥ 10% en 6 mois ou ≥ 10% par rapport au poids du corps habituel	Perte de poids ≥ 10 % en 1 mois ou ≥ 15 % en 6 mois ou ≥ 15 % par rapport au poids du corps habituel
< 70 ans : 17 < IMC < 18,5 kg/m² ≥ 70 ans : 20 ≤ IMC < 22 kg/m²	< 70 ans : IMC ≤ 17 kg/m² ≥ 70 ans : IMC < 20 kg/m²
Albuminémie* > 30 g/L	Albuminémie* ≤ 30 g/L

oncologues médicaux, gériatres, spécialistes des soins palliatifs, nutritionnistes, diététiciens, professionnels en APA), qui a évalué la littérature issue d'une recherche bibliographique PubMed, des résumés de congrès internationaux d'essais randomisés, et des recommandations des sociétés savantes. Les recommandations ont été gradées selon le niveau des preuves disponibles, ou en cas de preuves insuffisantes selon l'accord ou l'avis d'experts. Elles ont été récemment actualisées en 2022 (https://www.snfge.org/content/17-nutrition-et-activite-physique). Dans cet article, nous revenons sur les points importants de ces nouvelles recommandations, plus particulièrement pendant la phase active des traitements.

Évaluation de l'état nutritionnel et de la condition physique

Nouvelles définitions de la dénutrition

La HAS a actualisé les critères diagnostiques de dénutrition chez l'adulte en 2019 [enfants et adultes de moins de 70 ans (7)] et 2021 [70 ans et plus (8)], dans un souci d'harmonisation avec les définitions internationales.

Plusieurs modifications ont été apportées par rapport aux anciennes définitions de l'HAS. Le diagnostic est désormais uniquement *clinique* et repose sur l'association d'un critère phénotypique et d'un critère étiologique [**Figure 1**]. Le cancer (« pathologie maligne évolutive ») étant en lui-même un critère étiologique, il suffit pour poser le diagnostic de dénutrition chez les patients atteints de cancer d'identifier un critère phénotypique (perte de poids, indice de masse corporelle [IMC] bas, réduction de la masse et/ou de la fonction musculaire). Les critères biologiques (albuminémie, transthyrétine ou pré-albuminémie) ne sont plus des critères diagnostiques.

La sévérité de la dénutrition est évaluée sur la base de paramètres cliniques (perte de poids, IMC) et biologiques (albuminémie), avec une distinction faite entre les sujets âgés de moins de 70 ans et ceux de 70 ans et plus [**Figure 1**] (7,8). Certains paramètres biologiques (ex. : transthyrétine ou pré-albuminémie) ne sont pas des critères diagnostiques ni de sévérité mais sont utiles pour le suivi des interventions nutritionnelles.

Outils d'évaluation cliniques, biologiques et de la composition corporelle

Paramètres cliniques

- **Perte de poids**

La perte de poids est un des critères phénotypiques permettant de poser le diagnostic de dénutrition et de définir sa sévérité (7,8).

Ainsi, quel que soit l'âge, une perte de poids supérieure ou égale à 5 % en 1 mois ou à 10 % en 6 mois par rapport au poids de forme avant le diagnostic définit une dénutrition en cas de cancer (7,8). En cas de perte de poids supérieure ou égale à 10 % en 1 mois, 15 % en 6 mois par rapport au poids de forme, la dénutrition est qualifiée de sévère. D'où l'importance de recueillir dans le dossier clinique le poids actuel mesuré et le poids de forme du patient.

Dans certaines situations cliniques, le poids peut toutefois être un mauvais indicateur notamment en cas en cas de pathologie augmentant l'hydratation extracellulaire (œdèmes, ascite) ou d'obésité qui peuvent conduire à sous-estimer la perte de poids (5).

- **Indice de masse corporelle (IMC)**

L'indice de masse corporelle est également utilisé comme critère phénotypique pour définir la dénutrition et sa sévérité (7,8). Les seuils diagnostiques sont différents selon l'âge du sujet.

Chez les adultes de moins de 70 ans, un IMC inférieur à 18,5 kg/m^2 définit la dénutrition, qui est considérée comme sévère en cas d'IMC inférieur ou égal à 17 kg/m^2 (HAS 2019) (7).

Chez le sujet âgé (≥ 70 ans), ces seuils sont respectivement de 22 kg/m^2 et de 20 kg/m^2 pour la dénutrition et la dénutrition sévère (HAS 2021) (8).

Comme la perte de poids, l'IMC peut amener à méconnaître une dénutrition en cas d'œdèmes, d'ascite ou d'obésité (5).

- **Autres : Anthropométrie et évaluation des apports nutritionnels**

La mesure de la circonférence brachiale peut être utile pour compléter l'évaluation nutritionnelle en cas de rétention hydro-sodée (ascite, œdèmes des membres inférieurs). Chez la personne âgée, la mesure des circonférences du bras et du mollet a aussi un intérêt dans le cadre d'outils spécifiques : elle est incluse dans le *Mini Nutritional Assessment* (MNA), qui n'est plus un outil diagnostique, mais peut être utilisé pour le repérage de risque de dénutrition (8). Le seuil de tour de mollet proposé par la HAS est de 31 cm (HAS 2021) (8).

Une réduction des apports alimentaires, identifié par un score ≤ 7/10 sur une échelle visuelle analogique (EVA) ou verbale numérique des ingesta (score d'évaluation facile des ingesta : SEFI®, www.sefi-nutrition.com) en comparaison aux apports oraux habituels antérieurs, précède fréquemment la perte de poids (17). Un recueil des ingesta sur 3 jours par une diététicienne peut compléter cette évaluation (18).

Paramètres biologiques

- **Albumine**

L'albumine est une protéine synthétisée par le foie, dont la demi-vie est de 21 jours et dont la concentration sanguine peut être diminuée dans de nombreuses situations cliniques dont l'inflammation, une insuffisance hépatocellulaire, des pertes rénales (syndrome néphrotique) ou digestives (entéropathie exsudative) ou en cas de ponctions d'ascite itératives. Il s'agit surtout d'un marqueur pronostique et non d'un marqueur fiable de la dénutrition.

La HAS ne retient plus de critère biologique pour le diagnostic de dénutrition (7,8). En revanche, en présence d'une dénutrition clinique, une albuminémie (mesurée par immunonéphélémétrie ou immunoturbidimétrie) ≤ 30 g/L permet de qualifier la dénutrition comme sévère, quel que soit l'âge (HAS 2019 et 2021) (7,8). La protéine C réactive (CRP), marqueur de l'état inflammatoire, n'est plus utilisée pour interpréter le dosage l'albumine (albuminémie corrigée).

- **Transthyrétine**

La thransthyrétine (ou préalbumine) a une demi-vie de 3 jours et permet un suivi rapproché de l'évolution de l'état nutri-

tionnel, en particulier pour suivre l'efficacité d'une intervention nutritionnelle. Elle n'est actuellement plus prise en compte pour poser le diagnostic de dénutrition ni pour évaluer sa sévérité, quel que soit l'âge (HAS 2019 et 2021) (7,8).

- **Inflammation**

La réponse inflammatoire systémique joue un rôle dans la dénutrition en diminuant la synthèse protéique hépatique et en augmentant le catabolisme, notamment musculaire.

La CRP (seuil ≥ 10 mg/L), fabriquée par le foie, est un marqueur spécifique de la réponse inflammatoire systémique et prédictif de morbi-mortalité, de même que le ratio neutrophiles-lymphocytes (NLR). Elle n'est plus à prendre en compte pour l'interprétation de l'albuminémie dans les critères HAS (7,8).

- **Dépistage de carences**

Un dosage initial puis un suivi régulier du ionogramme sanguin, de l'urée, de la créatininémie, des taux sanguins de calcium, phosphore, et magnésium, du taux de prothrombine, du fer, du coefficient de saturation de la transferrine et de la ferritine doit être réalisé. S'y ajoute, en cas de dénutrition, un dosage des vitamines B9, B12 et D.

En cas de chirurgie pourvoyeuse de carences (ex. : gastrectomie totale, duodéno-pancréatectomie céphalique, résection étendue d'intestin grêle) ou de malabsorption, un dosage spécifique de certaines vitamines (A, C, E, B1, B3 [anciennement PP], B6) et oligo-élements (cuivre, zinc sélénium) doit être réalisé en complément.

- **Scores clinico-biologiques d'évaluation**

De nombreux scores clinico-biologiques ont été proposés pour déterminer le statut nutritionnel et dépister une éventuelle dénutrition mais sont peu utilisés en pratique courante.

Le *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST) a été validé comme supérieur au *Nutritional Risk Screening* (NRS)-2002 pour dépister la dénutrition selon les critères de l'ESPEN (19).

Le MNA garde son intérêt pour les personnes de 70 ans et plus comme outil de repérage de risque de dénutrition mais ne constitue plus un critère diagnostique (HAS 2021) (8).

Outils d'évaluation de la composition corporelle

La composition corporelle peut être évaluée par plusieurs modalités : DEXA, BIA ou mesure de la surface musculaire squelettique sur TDML3 (7-9). Elles permettent d'évaluer la masse musculaire et de rechercher une sarcopénie. Les différentes méthodes et leurs seuils diagnostiques sont résumés dans le **tableau 3**.

Évaluation de la condition physique

La condition physique vis à vis de la santé est composée de la capacité cardio-respiratoire (aérobie), de la force et de l'endurance musculaire, de la souplesse, de l'équilibre et de la composition corporelle. La diminution du niveau d'activité physique (AP) et l'augmentation des comportements sédentaires dès le diagnostic de cancer participent au déconditionnement physique et à la dégradation accélérée de l'état général.

Anamnèse

L'objectif de l'anamnèse est de rechercher les éléments cliniques pouvant impacter la pratique d'AP :

- *Performance status* (PS) selon l'échelle de l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ou l'indice de Karnofsky (reflète le niveau d'AP et donc de tolérance à l'effort),
- Histoire de la maladie et symptômes (comorbidités à l'origine d'une limitation fonctionnelle, localisations tumorales symptomatiques, complications thromboemboliques, effets secondaires des traitements, polymédication),
- EVA d'évaluation de la fatigue et de la douleur,
- Le questionnaire SARC-F peut être utilisé pour dépister la sarcopénie (9).

Tableau 3 : Méthodes d'évaluation de la composition corporelle et leurs valeurs seuils pour le diagnostic de dénutrition/sarcopénie (7-9)

Méthode	Description	Seuils retenus	
		< 70 ans	≥ 70 ans
Absorptiométrie à rayons X (DEXA)	Utilise un modèle à trois compartiments (masse grasse, masse maigre et contenu minéral osseux) pour détecter les variations de masse maigre.	**Masse musculaire appendiculaire**	
		Homme : ≤ 7,23 kg/m² Femme : 5,67 kg/m²	Homme : < 20 kg ou ≤ 7,0 kg/m² Femme : < 15 kg ou 5,5 kg/m²
Bioimpédancemétrie (BIA)	Utilise la réactance et la résistance pour déterminer la quantité totale d'eau dans le corps, la masse grasse et la masse maigre ; elle peut être mono-fréquence ou multi-fréquence.	**Indice de masse musculaire**	
		Homme : ≤ 7,0 kg/m² Femme : ≤ 5,7 kg/m² chez la femme	Homme : < 7,0 kg/m² Femme : < 5,5 kg/m²
		Indice de masse non grasse	
		Homme : < 17,0 kg/m² Femme : < 15,0 kg/m²	Non définis
Tomodensitométrie abdominale en coupe L3 (TDML3)	La surface musculaire squelettique est mesurée manuellement ou à l'aide d'un logiciel de segmentation semi-automatique puis normalisée en fonction de la taille au carré ; reflète la masse musculaire squelettique totale.	**Surface musculaire indexée**	
		Homme : ≤ 52,4 cm²/m² Femme : ≤ 38,5 cm²/m²	Non définis

Tableau 4 : Tests d'évaluation de la condition physique et leurs valeurs seuils pour le diagnostic de dénutrition (7-9)

Méthode	Description	Seuils retenus	
		< 70 ans	≥ 70 ans
Test de marche de 6 minutes	La distance totale est mesurée après que le sujet ait marché dans un couloir d'au moins 25 mètres pendant 6 minutes à son rythme. Des consignes spécifiques sont données à des temps donnés.	- Vitesse de marche sur 4 m < 0,8 m/s - Marche sur 400 m ≥ 6 minutes ou abandon avant 400 m	
Handgrip test	La force de préhension (substitut global de la fonction musculaire) est évaluée à l'aide d'un dynamomètre. Le sujet est en position assise, le bras le long du corps et le coude fléchi à 90°.	Homme : < 26 kg Femme : < 16 kg	Homme : < 27 kg Femme : < 16 kg
Test de lever de chaise	Évalue la force des membres inférieurs. On demande au patient de se lever 5 fois d'une position assise sans utiliser ses bras. Le temps total nécessaire pour accomplir la séquence est enregistré.	ND	Temps > 15 secondes
Équilibre en appui bipodal et unipodal	Le patient est installé debout, sans chaussures, d'abord sur les deux pieds, puis sur le pied dominant. Le regard est fixé à un point déterminé sur un mur.	ND	Temps < 5 sec au test unipodal (prédictif du risque de chute)
Get up and go test	Ce test vise à évaluer le contrôle de la marche, de l'équilibre dynamique, et de la posture. Le patient est installé assis, le dos contre le dossier d'une chaise, puis on lui demande de se lever, de contourner un cône situé à 3 m de la chaise et de s'asseoir à nouveau.	ND	Temps ≥ 20 s (prédictif du risque de chute)
Short physical performance battery	Test composite comprenant une évaluation de la vitesse de marche, un test d'équilibre et un test de lever de chaise	ND	≤ 8 points sur 12 (mauvaise capacité physique)

EVA : échelle visuelle analogique ; EN : échelle numérique ; ND : non décrit

L'interrogatoire vise aussi à évaluer les niveaux habituel (antérieur à la maladie) et actuel d'activité physique et les comportements sédentaires (temps passé assis ou allongé en dehors du repos) en situation professionnelle, domestique, de déplacements, de loisirs et d'activités sportives. Les intensités d'AP peuvent être évaluées par un indice d'essoufflement (aucun, modéré, sévère) et/ ou une EVA ou verbale numérique de perception de l'effort (ex. : échelle de Borg modifié, qui estime l'intensité de l'effort perçue sur une échelle de 0 [rien du tout] à 10 [presque maximal], 0-4 = effort léger, 5-6 = effort modéré, 7-10 = effort soutenu). Un volume inférieur à 150 minutes par semaine d'AP au moins modérée est jugé insuffisant en regard des recommandations (OMS, 2020) (20) et un volume cumulé de temps sédentaire supérieur à 5 heures par jour est considéré comme à risque (ANSES, 2016) (21). Des questionnaires (*Global Physical Activity Questionnaire* [GPAQ], *International Physical Activity Questionnaire* [IPAQ]) sont disponibles mais utilisés surtout dans le cadre des essais cliniques. Il faut également évaluer au cours de l'entretien les éventuels freins du patient à la pratique d'AP (physiques, psychologiques, environnementaux et économiques).

Tests de condition physique

La condition physique doit être évaluée initialement et réévaluée régulièrement au cours de l'accompagnement en AP. Les tests permettant d'évaluer en particulier la fonction musculaire sont les tests de force musculaire, de vitesse de marche, et le *Short physical performance battery*. Les évaluations de la condition physique sont le plus souvent réalisées par les kinésithérapeutes ou les enseignants en APA afin d'adapter et d'individualiser le programme d'AP et d'évaluer l'évolution de la condition physique et l'effet des programmes dans le cadre de la pratique clinique et des essais cliniques en cancérologie ou en oncogériatrie. Les différents tests et les seuils diagnostiques retenus sont présentés dans le **Tableau 4**.

Recommandation

RÉFÉRENCES :

- Dépister la dénutrition et évaluer sa sévérité, pour tous les patients, quels que soient la localisation du cancer et le stade, au diagnostic puis régulièrement au cours du suivi : recueillir dans le dossier médical les éléments suivants ***(accord d'experts)*** :

- Cliniques (pour le diagnostic et l'interprétation des mesures) : âge, poids actuel (1 fois par semaine au minimum en hospitalisation, 1 fois par semaine au domicile au cours des traitements et pesée à chaque consultation, 1 fois par mois au minimum au domicile pendant la surveillance et pesée à chaque consultation), poids il y a 1 mois, il y a 6 mois et habituel (avant le diagnostic), delta de perte de poids, taille, IMC, présence d'ascite et/ou d'œdèmes, EVA ingesta (seuil SEFI® ≤ 7) ;

- Biologiques (pour la sévérité et la recherche de carences) : 1 fois par mois au minimum chez les patients en cours de traitement et 1 fois tous les 3 à 6 mois au

minimum pendant la surveillance après traitement : NFS-plaquettes (anémie, macro- ou microcytose, thrombopénie, thrombocytose, lymphopénie, NLR), albumine (seuil ≤ 30 g/L pour dénutrition sévère), transthyrétine (pré-albumine, pour le suivi des interventions nutritionnelles), CRP (seuil ≥ 10 mg/L), ionogramme sanguin, urée, créatininémie, calcium, phosphore, magnésium, TP ; 1 fois tous les 3 à 6 mois : ferritine, fer sérique, coefficient de saturation de la transferrine.

- Évaluation des activités et aptitudes physiques ***(accord d'experts)*** :

- Clinique : PS et EVA fatigue (seuil ≥ 4) au diagnostic puis à chaque consultation ; niveau d'AP et de comportements sédentaires), fréquence cardiaque et pression artérielle au repos au diagnostic puis tous les 3 à 6 mois ;
- Éléments pouvant impacter la pratique d'AP : localisations tumorales symptomatiques, comorbidités, polymédication, motivation, fatigue, douleur, contexte psycho-social.

OPTIONS :

- En cas de dénutrition et en cours de suivi : les dosages vitaminiques B9, B12, D peuvent être réalisés tous les 2 à 3 mois ***(avis d'experts)*** ;
- En cas de nutrition artificielle de longue durée (> 3 mois) des dosages de micronutriments peuvent être réalisés tous les 3 à 6 mois et à adapter en cas de points d'appel clinique : oligo-éléments (cuivre, zinc, sélénium), vitamines A, C, E, B1, B3, B6 ***(avis d'experts)*** ;
- Sarcopénie sur TDML3 ***(accord d'experts)*** ;
- Mesure de la circonférence musculaire brachiale si ascite ou œdème des membres inférieurs ***(avis d'experts)*** ;
- Score MNA en outil de dépistage si > 70 ans ***(accord d'experts)*** ;
- Score MUST en outil de dépistage (avis d'experts) ;
- Tests de condition physique : handgrip test, lever de chaise, vitesse de marche, test de marche de 6 minutes ; *get up and go test* et appui unipodal (sujets âgés/ neuropathie) ***(accord d'experts)***.

Prise en charge nutritionnelle en pratique

Quelle que soit la situation (périopératoire ou pendant les traitements médicaux), les apports recommandés sont de 25 à 30 kcal/kg par jour dont 1,0 à 1,5 g de protéines par kg (ESPEN 2021) (14). La supplémentation en vitamines et oligoéléments à hautes doses n'est pas recommandée en l'absence de carence spécifique identifiée (14).

Situation périopératoire

En situation périopératoire, la dénutrition est relativement fréquente (jusque 50 %) et responsable d'une augmentation de la morbidité, notamment des complications infectieuses et post-opératoires, de la mortalité et de la durée d'hospitalisation (22).

La dénutrition doit être systématiquement dépistée et la stratégie de prise en charge nutritionnelle périopératoire doit être définie dès la consultation avec le chirurgien ou l'anesthésiste et être déterminée par le grade nutritionnel (GN) [**Tableau 5**] (14,23,24). Sauf rares exceptions (ex. : colostomie), la chirurgie carcinologique digestive est à risque élevé et les patients sont donc classés GN2 ou GN4 selon la présence ou non d'une dénutrition.

L'immunonutrition ou pharmaconutrition vise à favoriser la cicatrisation, à réduire le risque de complications infectieuses postopératoires et la durée du séjour (25). Elle consiste en un apport enrichi en protéines, associé à de l'arginine, de la glutamine, des micronutriments, des acides gras polyinsaturés oméga-3 et des nucléotides bactériens. Ces compléments sont conditionnés en flacons de 250 ml pour la voie orale (Impact® Oral) et la voie entérale (Impact® Entéral). Depuis la dernière évaluation d'Impact® par la commission de la transparence de la HAS en 2016, les recommandations de la HAS ont évolue´en 2020, suite à la publication de deux études portant sur des patients opérés d'une chirurgie gastro-intestinale carcinologique, avec des résultats discordants (l'une positive, l'autre négative) (26,27). En raison de ces résultats et de l'évolution des recommandations pratiques de l'ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*, non-recommandation pour la chirurgie hépatique, œsophagienne et pancréatique), la HAS n'a retenu comme indication pour l'Impact® que 2 situations : (i) la nutrition pré-opératoire des patients adultes ayant une chirurgie colorectale carcinologique, quel que soit l'état nutritionnel ; (ii) la nutrition post-opératoire

Tableau 5 : Stratification du risque nutritionnel en périopératoire

Grade nutritionnel 1 (GN 1)	Patient non dénutri – ET pas de facteur de risque de dénutrition – ET chirurgie sans risque élevé de morbidité
Grade nutritionnel 2 (GN 2)	Patient non dénutri – ET présence d'au moins un facteur de risque de dénutrition OU chirurgie à risque élevé de morbidité
Grade nutritionnel 3 (GN 3)	Patient dénutri – ET chirurgie sans risque élevé de morbidité
Grade nutritionnel 4 (GN 4)	Patient dénutri – ET chirurgie à risque élevé de morbidité

des patients dénutris adultes ayant une chirurgie digestive carcinologique. Néanmoins, l'ESPEN 2021 a conservé la recommandation de prescription en péri-opératoire d'une immunonutrition orale ou entérale chez les patients programmés pour une chirurgie carcinologique digestive haute, avec un niveau fort (14).

Conformément aux recommandations pour la réhabilitation améliorée après chirurgie (ERAS), l'alimentation orale précoce doit être encouragée, dans la plupart des cas en commençant le jour de l'opération après accord du chirurgien. Cela n'augmente pas le risque de fistule et raccourcit la durée d'hospitalisation, la mortalité et la reprise de l'activité intestinale (25). Un support nutritionnel doit être mis en place s'il est prévisible que l'alimentation orale ne sera pas reprise avant le cinquième jour postopératoire ou que le patient ingérera moins de 60 % de ses besoins caloriques dans les 7 premiers jours postopératoires (25). La voie entérale doit être privilégiée car elle réduit le nombre de complications infectieuses, la durée du séjour et les coûts hospitaliers par rapport à la nutrition parentérale (28,29). L'ajout d'une nutrition parentérale doit être envisagé si les apports oraux et entéraux sont insuffisants pour couvrir au moins 60 % des besoins caloriques ou s'il existe une contre-indication à la nutrition entérale (25).

Chez les patients dénutris, une prise en charge nutritionnelle est indispensable avant la chirurgie même si elle ne doit pas retarder celle-ci ; une intervention courte (7-14 jours) est le plus souvent suffisante pour réduire significativement le risque de complications. Une évaluation par un diététicien nutritionniste avec la mise en place d'un support nutritionnel après éventuelle correction des troubles hydro-électrolytiques est recommandée (25).

Les conséquences métaboliques et fonctionnelles de la chirurgie digestive oncologique doivent être dépistées et prises en charge précocement pour améliorer la qualité de vie et éviter les complications à long terme (ex. : supplémentation en vitamine B12 après gastrectomie, supplémentation en extraits pancréatiques après duodéno-pancréatectomie céphalique) (25).

Recommandation

RÉFÉRENCES :

- Apports recommandés de 25 à 30 kcal/kg par jour dont 1,2 à 1,5 g de protéines par kg ***(accord d'experts)***.
- Appliquer les recommandations ERAS, incluant le dépistage systématique de la dénutrition, une intervention nutritionnelle adaptée (*cf*. ci-dessous) et la limitation de la durée du jeûne péri-opératoire ***(accord d'experts)***.
- Patient non dénutri (GN 2) ***(accord d'experts)*** :
- Oral Impact® 3 briquettes/jour 5 à 7 jours avant la chirurgie ;
- Jeûne pré-opératoire limité (< 2 à 3 h pour les liquides « clairs » et 6 h pour un repas léger) et reprise précoce de l'alimentation en post-opératoire ;
- Pas de support nutritionnel en post-opératoire sauf si apports prévisibles ou mesurés < 60 % des besoins à J7.
- Patient dénutri (GN 4) ***(accord d'experts)*** :
- Oral ou Entéral Impact® en pré-opératoire (3 briquettes ou 1 000 mL/jour 5 à 7 jours) et post-opératoire (4-5 briquettes ou 1 500 mL/jour au moins 7 jours) ;
- Compléter par une assistance nutritionnelle (préférentiellement entérale plutôt que parentérale) pendant 7 à 14 jours en pré-opératoire et poursuivie en post-opératoire ;
- Jeûne pré-opératoire limité et reprise précoce de l'alimentation en post-opératoire ;
- Attention au risque de syndrome de renutrition inappropriée (SRI).

En cas de radiothérapie ou traitements systémiques (chimiothérapie, radiothérapie ou immunothérapie)

Traitement par (chimio)radiothérapie

Il n'existe pas de recommandations spécifiques ni de recommandations de la société européenne de radiothérapie (ESTRO) dans cette situation. Selon la localisation du cancer, les propositions de prise en charge sont différentes.

Selon l'ESPEN 2021 (14) :

- Le conseil diététique personnalisé intégrant si nécessaire la prescription de compléments nutritionnels oraux (CNO) est recommandé en première intention pour couvrir les besoins nutritionnels, avec pour objectif de maintenir l'état nutritionnel et d'éviter les interruptions de radiothérapie (30) ;
- Une nutrition entérale est recommandée en cas de tumeur ORL ou thoracique non obstructive et/ou de mucite radio-induite sévère ;
- La nutrition parentérale n'est pas recommandée sauf si la nutrition entérale est impossible (exemple : entérite radique sévère ou malabsorption).

Les cancers éligibles à un traitement de radiothérapie (en particulier, œsophage ou pancréas) sont fréquemment associés à une dénutrition.

Pour les cancers de l'œsophage traités par chimioradiothérapie, des compléments nutritionnels oraux systématiques doivent être proposés. La mise en place prophylactique d'une gastrostomie par voie endoscopique par technique PUSH en cas de tumeur franchissable ou radiologique dans le cas contraire doit être discutée quel que soit le statut nutritionnel préalable si le volume d'irradiation inclut l'oropharynx et la cavité buccale. En cas de projet chirurgical, une sonde nasogastrique d'alimentation de petit diamètre est souvent préférée à la gastrostomie, cette dernière pouvant éventuellement compromettre la réalisation ultérieure du montage chirurgical ; mais la gastrostomie peut être proposée si elle est réalisée en centre expert, en la positionnant sur la paroi antérieure de l'estomac et au plus près de la petite courbure (31,32). Il ne faut pas mettre en place de prothèse œsophagienne (33). Il n'y a pas de place pour la nutrition parentérale.

Pour les cancers du pancréas, du rectum ou du canal anal, des CNO et/ou une nutrition entérale peuvent être proposés.

Recommandation

RÉFÉRENCES : Aucune.

OPTIONS :

- Cancers de l'œsophage (tiers supérieur et tiers moyen) ***(avis d'experts)*** :
- CNO systématiques ;
- Si chimioradiothérapie exclusive (pas de projet chirurgical) : gastrostomie par voie endoscopique (technique PUSH uniquement) ou radiologique (plutôt que sonde nasogastrique de nutrition entérale) ;
- Si projet chirurgical : sonde nasogastrique ou jéjunostomie ; la gastrostomie par voie endoscopique ou radiologique est une alternative mais elle doit être mise en place par des équipes entraînées, sur la paroi antérieure de l'estomac et au plus près de la petite courbure, afin de ne pas compromettre la réalisation ultérieure du montage chirurgical ; ne pas mettre en place de prothèse œsophagienne ;
- Nutrition parentérale non recommandée.
- Cancers du tiers inférieur de l'œsophage ***(avis d'experts)*** :
- CNO systématiques ;
- Sonde nasogastrique ou jéjunostomie, ou gastrostomie avec les précautions mentionnées ci-dessus ; - Nutrition parentérale non recommandée.
- Cancers du pancréas : CNO ± nutrition entérale (sonde nasogastrique) si dénutrition ***(avis d'experts)***.
- Cancers du rectum/canal anal : CNO ± nutrition entérale (sonde nasogastrique) si dénutrition ***(avis d'experts)***.

Pendant les traitements systémiques

Selon l'évaluation nutritionnelle (incluant l'EVA des ingesta) initiale et répétée au cours du suivi, des conseils diététiques, CNO, nutrition entérale ou parentérale sont mis en œuvre [**figure 2**] (14,15).

Dans certaines situations où le tube digestif est non fonctionnel ou non accessible (ex. : syndrome de grêle court, syndrome occlusif) ou en cas de mauvaise tolérance ou d'insuffisance d'apports par voie orale et entérale, le recours à une nutrition parentérale est indiqué (14,15).

Chez 506 patients hospitalisés atteints de cancers de tous types (dont 84 cas de cancers digestifs), l'essai randomisé EFFORT a démontré l'intérêt d'une intervention nutritionnelle individualisée systématique selon une approche en *step-up* (CNO, puis ajout nutrition entérale si insuffisant, puis ajout nutrition parentérale si insuffisant), permettant une diminution de 43 % du risque de décès à 30 jours (HR 0,57, IC95 % 0,35-0,94, p= 0,027) et une amélioration du pronostic fonctionnel et des scores de qualité de vie (34).

En cas de maladie avancée responsable de sténose digestive haute, la mise en place d'une prothèse digestive par voie endoscopique doit être préférée à une chirurgie ou à une gastrostomie (33). En revanche, en cas de sténose digestive basse (colique), une intervention chirurgicale de dérivation est privilégiée à la mise en place d'une prothèse colique.

Le jeûne thérapeutique et les régimes restrictifs (ex. : exclusion du sucre, régime cétogène) n'ont pas de bénéfice clinique démontré et peuvent avoir un effet délétère sur l'état nutritionnel des patients (rapport NACRe) ; ils ne sont donc pas recommandés (35).

Le niveau de preuve concernant l'utilisation d'agents pharmacologiques (ex. : progestatifs [mégestrol], olanzapine, agonistes des récepteurs aux androgènes [énobosarm], analogues de la ghréline [anamoréline], corticoïdes, prokinétiques, L-carnitine) ou de CNO enrichis (ex. : en leucine, glutamine, acide gras n-3) est globalement insuffisant mais peuvent se discuter pour augmenter l'appétit chez les patients atteints de cancers avancés :

- les corticoïdes (ESPEN 2021, ASCO 2020, ESMO 2021) en cure courte (1-3 semaines), d'autant plus si les patients présentent d'autres symptômes améliorés par les corticoïdes, et en tenant compte des risques associés (aggravation de la sarcopénie, risque de déséquilibre diabétique, infections) (12-14) ;
- les progestatifs (ESPEN 2021, ASCO 2020, ESMO 2021) en cure courte, mais le risque thromboembolique associé doit être particulièrement pris en compte dans le contexte des cancers digestifs eux-mêmes à haut risque thromboembolique (pancréas, estomac) (12-14) ;
- la supplémentation en acides gras à longue chaine N-3 (ESPEN 2021) (14) ;
- l'olanzapine ou les prokinétiques (métoclopramine ou dompéridone), en tenant compte de leurs risques respectivement neurologiques et cardiaques, chez les patients présentant des nausées ou une satiété précoce (ESPEN 2021) (31).

Une supplémentation par enzymes pancréatiques doit être proposée chez les patients atteints de cancer pancréatique avancé présentant des signes d'insuffisance pancréatique exocrine (ex. : diarrhée) ou un taux d'élastase fécale abaissée. La recherche et le traitement d'un éventuel diabète par metformine en première intention (insuline si échec ou insuffisant) doivent aussi être associés.

Recommandation

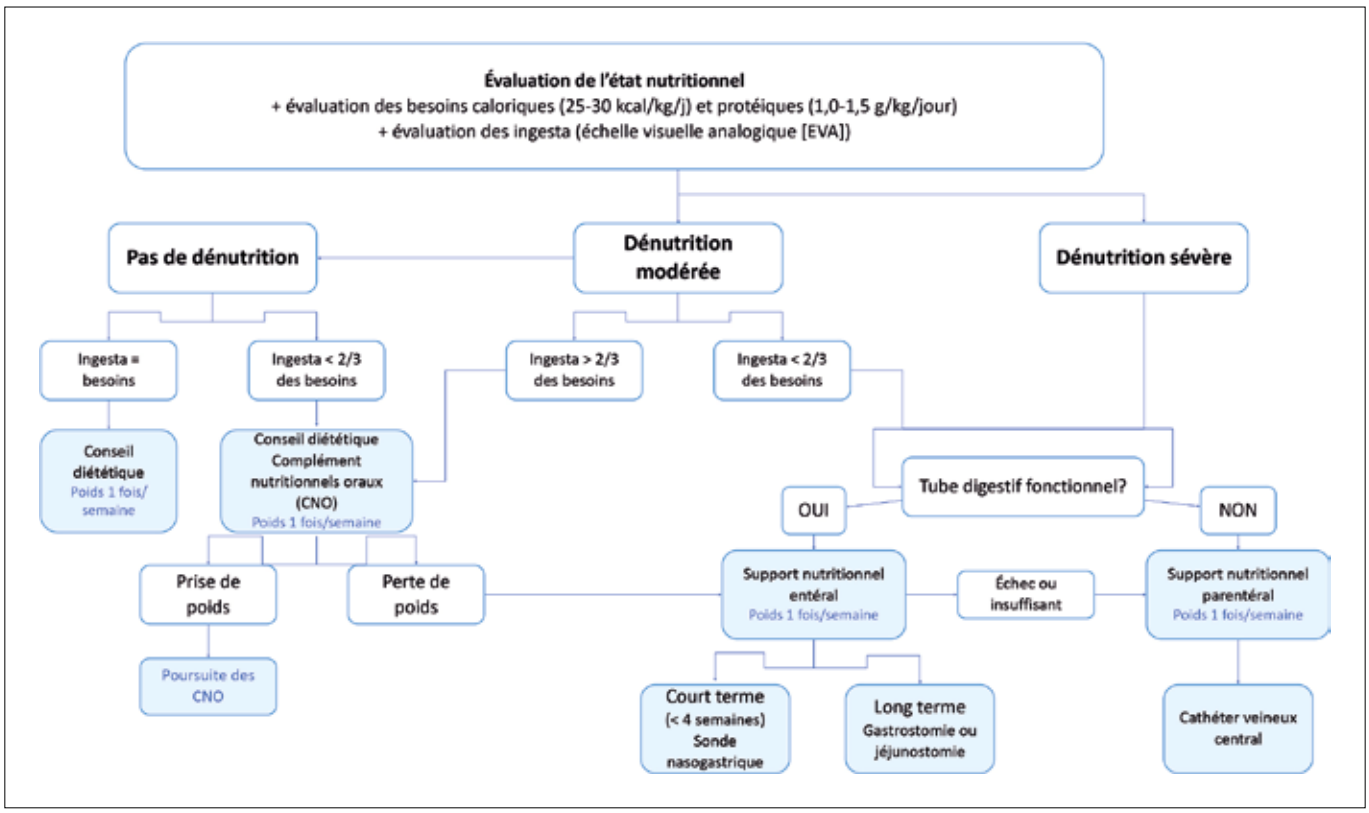
RÉFÉRENCES :

- Évaluer l'état nutritionnel de tous les patients quels que soient leur poids et IMC et le réévaluer régulièrement à chaque consultation ***(accord d'experts)***.
- Apports recommandés de 25 à 30 kcal/kg par jour dont 1,0 à 1,5 g de protéines par kg ***(accord d'experts)***.
- Mettre en place des interventions nutritionnelles adaptées (conseils diététiques, CNO, nutrition entérale, nutrition parentérale) selon les apports oraux (EVA ingesta), le syndrome inflammatoire et le niveau d'AP ***(accord d'experts)***.
- La nutrition entérale est indiquée si les apports oraux (incluant CNO) sont insuffisants, et la nutrition parentérale si l'entérale est impossible ou insuffisante ***(accord d'experts)***.

OPTIONS :

- Corticoïdes à la dose minimale efficace en cure courte ou olanzapine pour augmenter l'appétit ***(avis d'expert)***.

Figure 2 : Prise en charge nutritionnelle pendant les traitements systémiques



Adapté d'après Bouteloup C. et Thibault R. - https://www.sfncm.org/images/stories/Reco_oncologie_final.pdf

Accompagnement en APA en pratique

Principes généraux

L'APA est définie comme « la mise en mouvement des personnes qui, en raison de leur état physique, mental, ou social, ne peuvent pratiquer une AP dans des conditions habituelles » ; l'AP sera adaptée pour prendre en compte les spécificités liées au patient, à la maladie et aux traitements (AFSOS 2018) (36).

La pratique d'AP est recommandée par l'Institut National du Cancer (INCa) à toutes les étapes de la prise en charge du cancer, en prévention primaire, pendant et après les traitements (37). Pendant les traitements, l'AP peut être efficace pour diminuer la fatigue et les autres symptômes liés à la maladie, ainsi que les effets secondaires des traitements (INCa 2017, ASCO 2022) (15,37). Un bénéfice sur l'anxiété, la dépression, le sommeil, l'image du corps et le bien-être sont également rapportés, résultant globalement en une amélioration de la QdV des patients et en une meilleure observance aux soins (38-40).

La fatigue chez les patients atteints de cancer est multifactorielle, liée à la maladie elle-même, aux traitements, aux comportements sédentaires et à la diminution de l'AP conduisant au déconditionnement physique (AFSOS 2020) (41). Celui-ci est l'une des principales causes de la fatigue liée au cancer : il s'agit de la désadaptation à l'effort, c'est-à-dire la diminution des capacités physiques, notamment cardio-respiratoires (aérobies) et musculaires, et/ ou psychologiques affectant la vie quotidienne, résultant d'une inactivité prolongée et aggravée par le repos diurne (temps passé au lit ou au fauteuil), responsables d'un cercle vicieux fatigue/ inactivité physique/ déconditionnement/ perte de motivation. Ainsi l'inactivité physique et les comportements sédentaires sont délétères et la pratique d'AP est la seule mesure ayant fait la preuve de son efficacité sur la fatigue liée au cancer pendant et après les traitements, les interventions médicamenteuses (ex. : corticoïdes) n'ayant montré aucun effet significatif sur ce symptôme (38,42).

Les effets sur la survie sont moins clairs et eux aussi limités par l'hétérogénéité des études (43). Des études prospectives chez les patients atteints de cancers colorectaux (CCR) en situation adjuvante ou métastatique, ont montré qu'un niveau d'AP élevé était associé à une survie spécifique et sans progression prolongée, une meilleure tolérance à la chimiothérapie de première ligne (moins de toxicités de grade ≥ 3) (44-46).

Il n'existe pas de données pour privilégier une modalité d'exercice plutôt qu'une autre, mais la supervision (accompagnement par un professionnel en APA) semble être un élément important pour maintenir la motivation du patient et encourager son autonomisation dans sa pratique d'AP (47).

Des études prospectives randomisées contrôlées avec une méthodologie rigoureuse sont nécessaires afin de mieux connaître les effets de l'AP (ex. : étude de phase III CHALLENGE en cours dans le CCR en situation adjuvante), identifier les patients qui en bénéficient le plus, décrire les freins et leviers à ces interventions, et en comprendre les mécanismes d'action (par les études biologiques ancillaires) pendant les traitements actifs en cancérologie digestive.

L'essai randomisé APACaP, présenté à l'ASCO 2022, a évalué l'apport de l'APA chez plus de 300 patients atteints de cancers du pancréas à un stade avancé recevant une chimiothérapie de première ligne. Il s'agissait d'un programme d'exercices aérobies et de renforcement musculaire, en complément des activités de la vie quotidienne, au domicile, sur 16 semaines, avec une session supervisée hebdomadaire effectuée en visioconférence par un enseignant en APA, et des séances non supervisées avec un accompagnant désigné dans l'entourage du patient au moins une fois par semaine. L'objectif principal de l'étude (3 dimensions du questionnaire de qualité de vie EORTC QLQ-C30 à la semaine 16 – fatigue, fonctionnement physique, qualité de vie globale) n'était pas statistiquement atteint, mais les analyses secondaires montraient un bénéfice sur plusieurs scores de l'EORTC QLQ-C30 (échelles de fonctionnement, douleur, insomnie, perte d'appétit, constipation), sans détérioration d'aucun score ni effet indésirable. Une tendance en faveur de l'APA était aussi observée sur la survie globale, sans progression, et le taux de réponse tumoral (48).

Des études suggèrent un potentiel effet anti-tumoral de la pratique d'AP et un bénéfice sur la survie, qui pourrait être médié notamment par (i) la diminution de l'insulinorésistance, (ii) la modulation de la sécrétion des adiponectines, (iii) la diminution du syndrome inflammatoire, (iv) un effet de modulation des voies de signalisation intra-tumorale, (v) une diminution de la toxicité des traitements et donc une meilleure dose-intensité, et (vi) la réduction de la sarcopénie (46,49).

La HAS a publié en 2022 un arbre décisionnel et des guides pour accompagner la consultation et la prescription médicale d'AP à des fins de santé (50).

L'objectif, pendant les traitements, est de prévenir la dégradation de la condition physique, en intervenant au plus tôt, dès le début de la prise en charge thérapeutique. Il convient de :

- Réduire le temps de comportement sédentaire quotidien (temps passé en position assise ou couchée, devant un écran par exemple) et rompre les périodes prolongées de comportement sédentaire (2 heures) par des phases courtes d'activité de quelques minutes ;
- Promouvoir un mode de vie actif avec une AP quotidienne spontanée ;
- Proposer des exercices aérobies et de renforcement musculaire, volontaires et au moins en partie supervisés par un enseignant en APA. L'enseignant en APA a pour rôle de concevoir, planifier et mettre en application un programme dont la fréquence, l'intensité, la durée et le type d'exercices seront individualisés pour chaque patient en fonction de sa condition physique, de ses préférences et ses objectifs, de sa maladie et ses traitements, et de son contexte psycho-social. Les exercices seront implémentés de façon progressive en garantissant l'efficacité de l'intervention sans compromettre la sécurité du patient, et ce grâce aux évaluations bio-psycho-sociales effectuées avant d'accompagner le patient. Les exercices physiques pourront être réalisés en individuel ou en groupe, dans une structure de soins, une association (spécifique au cancer ou non) ou au domicile. Ce programme sera régulièrement réévalué et réadapté par l'enseignant en APA, en concertation et coordination avec l'équipe pluridisciplinaire (médecin oncologue/ gastroentérologue, diététicienne, kinésithérapeute, psychologue) selon l'évolution de l'état clinique du patient, de sa condition physique, et de la survenue des effets indésirables des traitements. L'autonomisation du patient dans sa pratique d'AP doit être encouragée et peut être au besoin soutenue par un programme d'éducation thérapeutique du patient ;
- Apporter un soutien motivationnel et un accompagnement éducationnel tout au long du parcours de soin pour le maintien de l'AP et donc de ses bénéfices dans le temps : encourager les leviers (connaissance des bénéfices de l'AP, conditions de réalisation correcte des exercices, soutien par l'entourage et/ ou la pratique en groupe, accès aux structures permettant la pratique d'APA à proximité) et lever les freins (prise en charge des symptômes liés à la maladie [ex. : douleur] et aux traitements, contexte psycho-social, croyances du patient et de l'entourage) à la pratique d'AP quotidienne ;
- Pour les personnes âgées de 70 ans et plus, des exercices d'équilibre (prévention du risque de chute et de la perte d'autonomie) peuvent être intégrés au programme d'APA.

Spécificité de la situation péri-opératoire : concept de préhabilitation

La préparation préopératoire du patient avant chirurgie majeure peut être optimisée par une approche multimodale, la « préhabilitation » (51). Elle consiste en un programme d'une durée d'au moins 4 semaines, comprenant une prise en charge médicale (amélioration des comorbidités), une préparation physique et nutritionnelle et une préparation psychologique. Ces divers renforcements permettent d'amener le patient à l'intervention dans de meilleures conditions.

La mise en place d'un accompagnement en AP en pré-opératoire n'est pas toujours faisable pour les cancers digestifs opérés sans traitement néo-adjuvant (délai avant chirurgie < 1 mois). Chez ceux opérés après une chimio(radio)thérapie néoadjuvante (délai de 2-3 mois avant la chirurgie), il est plus facile d'envisager une pré-habilitation.

Des études de faibles effectifs sont en faveur de la mise en place de programmes de pré-habilitation multimodale en chirurgie abdominale (nutrition, équilibre diabète/ hypertension artérielle, arrêt tabac/ alcool, prise en charge psychologique/ stress, exercices structurés d'aérobie et de renforcement musculaire) (51,52), avec un bénéfice sur les capacités aérobies dans deux études randomisées contrôlées et une diminution de 51 % du risque de complications post-opératoires dans l'une d'entre elles (53). Des méta-analyses récentes suggèrent un bénéfice sur les capacités fonctionnelles et la durée de séjour (54,55). Les modalités de ces programmes restent à préciser par des études prospectives.

Recommandation

Situation péri-opératoire

RÉFÉRENCES :

- Éducation et information du patient sur les bénéfices de l'AP (diminution de la fatigue et du risque de complications post-opératoires), dès la consultation d'annonce ***(accord d'experts)***.
- Mobilisation précoce en post-opératoire dès le J1 par un kinésithérapeute ***(accord d'experts)***.

- Limiter les temps de comportement sédentaire (temps assis ou alité) et encourager la pratique d'AP régulière (implémentation progressive et en prenant en compte les suites opératoires), en associant des activités aérobies et du renforcement musculaire, avant et après la chirurgie ***(accord d'experts)***.

OPTIONS :

- Pré-habilitation multimodale pré-opératoire : exercices structurés en aérobie et de renforcement musculaire associés à la nutrition, équilibre du diabète/ hypertension artérielle, arrêt du tabac/ alcool, prise en charge psychologique/ stress ***(avis d'experts)***.
- Réhabilitation respiratoire (kinésithérapie et APA) pré-opératoire pour les chirurgies avec abord thoracique ***(accord d'experts)***.
- Kinésithérapie respiratoire post-opératoire si besoin pour toutes les localisations ***(accord d'experts)***.
- Orienter vers un enseignant en APA, en particulier pour les patients ayant des freins à la pratique : comorbidités, fatigue intense et/ ou baisse importante et récente du niveau d'AP, croyances négatives et crainte autour de l'AP ***(avis d'experts)***.

Pendant la radio(chimio)thérapie

RÉFÉRENCES :

- Éducation et information du patient sur les bénéfices de l'AP pendant les traitements (diminution de la fatigue et lutte contre le déconditionnement physique), dès la consultation d'annonce ***(accord d'experts)***.
- Limiter les temps de comportement sédentaire (temps assis ou alité) et encourager la pratique d'AP régulière (implémentation progressive et prenant en compte les effets secondaires et contraintes de la radiothérapie), associant activités en aérobie et de renforcement musculaire ***(accord d'experts)***.

OPTIONS :

- Orienter vers un enseignant en APA, en particulier pour les patients ayant des freins à la pratique : comorbidités, fatigue intense et/ou baisse importante et récente du niveau d'AP, croyances négatives et crainte autour de l'AP ***(avis d'experts)***.

Pendant les traitements systémiques

RÉFÉRENCES :

- Éducation et information du patient sur les bénéfices de l'AP pendant et après les traitements (diminution de la fatigue, amélioration de la qualité de vie, de la condition physique, effet potentiel sur la survie), dès la consultation d'annonce ***(accord d'experts)***.
- Limiter les temps de comportement sédentaire (temps assis ou alité) et encourager la pratique d'AP régulière (implémentation progressive et prenant en compte les effets secondaires des traitements), au moins en partie supervisée, associant activités en aérobie et de renforcement musculaire ***(accord d'experts)***.
- Orienter chaque fois que possible vers un enseignant en APA pour la supervision, en particulier pour les patients ayant des freins à la pratique ou à risque : sarcopénie, comorbidités, maladie métastatique, fatigue intense et/ou baisse importante et récente du niveau d'AP, croyances négatives et crainte autour de l'AP ***(accord d'experts)***.

Situations particulières

Dénutrition sévère et risque de syndrome de renutrition inappropriée

Un enjeu majeur dans le soin nutritionnel des patients en situation d'agression est la prévention du syndrome de renutrition inappropriée (SRI) qui peut aboutir, en l'absence de prise en charge, à une défaillance multiviscérale. Il est défini par l'ensemble des manifestations indésirables cliniques et biologiques observées à la renutrition par voie orale, entérale ou parentérale, de patients ayant subi un jeûne ou une restriction alimentaire prolongée. Il existe des critères prédictifs de SRI, permettant d'établir une prise en charge spécifique.

Les patients très sévèrement dénutris (critères *National Institute for Health and Care Excellence* [NICE], (**tableau 6**) sont à risque élevé de développer un SRI lors de leur prise en charge nutritionnelle (56).

Ce syndrome associant souvent une rétention hydrosodée et des perturbations hydroélectrolytiques (hypokaliémie, hypophosphorémie et hypomagnésémie) ou des carences

Tableau 6 : Critères NICE (National Institute for Health and Care Excellence) pour prédire le risque de syndrome de renutrition inappropriée (SRI) (56) - 1 critère majeur ou 2 critères mineurs :

Critères majeurs	Critères mineurs
IMC < 16 kg/m²	IMC < 18,5 kg/m²
Perte de poids > 15% au cours des 3 à 6 derniers mois	Perte de poids > 10% au cours des 3 à 6 derniers mois
Forte réduction de l'apport nutritionnel ou absence d'apport nutritionnel depuis plus de 10 jours	Forte réduction ou absence d'apport nutritionnel depuis plus de 5 jours
Faible concentration sérique de magnésium, phosphate ou potassium avant la renutrition	Alcoolisme chronique / Traitement par insuline / Chimiothérapie / Antiacides / Diurétiques

(vitamine B1 en particulier) graves peut imposer un transfert dans une unité de réanimation.

En cas de risque de SRI, les conséquences cliniques graves doivent être prévenues par :

- la correction immédiate des troubles hydroélectrolytiques observés avant début de la renutrition (hypokaliémie, hypophosphorémie) ;
- un apport systématique de vitamine B1 avant la renutrition ;
- une augmentation progressive des apports énergétiques avec un apport adéquat en micronutriments ;
- une surveillance clinique et biologique au cours des premiers jours pour évaluer les signes de complications (ex. hypophosphorémie, rétention hydrosodée) (14,56).

Obésité

Le surpoids (IMC ≥ 25 kg/m^2) et l'obésité (IMC ≥ 30 kg/m^2) sont des facteurs de risque de morbidité et de mortalité, notamment par les maladies cardiovasculaires et les cancers, dont le cancer de la vésicule biliaire, le carcinome hépatocellulaire, l'adénocarcinome du pancréas, de l'œsophage, du cardia et le CCR (57,58).

Chez les patients atteints de cancers digestifs, le surpoids et/ou l'obésité sont délétères ou bénéfiques selon la localisation de la tumeur (59-61).

Un patient obèse peut être dénutri ; il existe un risque de méconnaître une obésité sarcopénique si l'on ne prend en compte que le poids ou l'IMC. Les critères de dénutrition sont les mêmes que chez les personnes non en situation d'obésité, à l'exception du seuil d'IMC. Les outils d'analyse de la composition corporelle (ex. : scanner en coupe L3) et les tests fonctionnels sont particulièrement utiles dans cette situation (critères ESPEN/EASO 2022) (62).

La HAS a publié en 2022 des recommandations sur la prise en charge de l'obésité (63). Le groupe de travail propose que les seuils diagnostiques de l'obésité sarcopénique pour la vitesse de marche et l'indice de masse musculaire ou la masse musculaire appendiculaire suivent les seuils du document de la HAS de 2019 sur le diagnostic de la dénutrition et ceux du document de la HAS de 2021 pour les adultes âgés de 70 ans et plus. Alors que le document HAS sur la dénutrition propose des seuils de force musculaire (< 26 kg pour les hommes et < 16 kg pour les femmes), le groupe de travail propose, en accord avec un consensus d'experts (ESPEN 2020), d'élever le seuil pour la force musculaire (< 20 kg pour les femmes et < 30 kg pour les hommes) pour le diagnostic d'obésité sarcopénique, en attendant d'avoir une définition consensuelle et validée, en cours, de l'obésité sarcopénique.

L'ESPEN a publié en 2022 des recommandations de dépistage et de diagnostic de l'obésité sarcopénique dont la nouveauté est surtout l'algorithme séquentiel de dépistage, de diagnostic, puis d'évaluation de la sévérité (62). De futures études devront valider les seuils actuellement utilisés.

Les interventions nutritionnelles et d'AP avant la chirurgie et pendant la phase active des traitements doivent viser la stabilisation du poids et la préservation de la masse maigre et non une perte de poids rapide pendant cette période, car elle affecterait davantage la masse musculaire que la masse grasse et exposerait à un risque accru de complications et de toxicités (64).

Situation palliative avancée

La mise en route d'une nutrition artificielle n'est pas recommandée si l'espérance de vie du patient est inférieure à 3 mois et si l'atteinte fonctionnelle permanente est sévère (indice de Karnofsky ≤ 50 % ou ECOG-PS ≥ 3), en raison d'une balance bénéfice/risque défavorable dans ce contexte (14).

L'étude ALIM K a montré que la nutrition parentérale n'améliorait ni la qualité de vie ni la survie et générait plus d'effets indésirables graves que l'alimentation orale seule chez les patients souffrant de cachexie liée à un cancer avancé et ne présentant pas d'insuffisance intestinale (65).

La poursuite d'une nutrition artificielle doit être discutée de façon multidisciplinaire. Il convient de prendre en compte, avec le patient et son entourage, le pronostic lié au cancer *versus* à la dénutrition (exemple : occlusion), les bénéfices attendus sur la qualité de vie et potentiellement la survie, ainsi que les risques et la charge associée aux soins aux soins nutritionnels (ESPEN 2021) (14). La décision doit être tracée dans le dossier du patient et une réévaluation précoce (à 15 jours) est recommandée.

Il n'existe pas de données de haut niveau de preuve disponible concernant l'APA dans cette situation (privilégier le confort et le bien-être).

Références

1. Gyan E, Raynard B, Durand JP, *et al*. Malnutrition in Patients With Cancer: Comparison of Perceptions by Patients, Relatives, and Physicians-Results of the NutriCancer2012 Study. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2018; 42: 255-60.
2. Hebuterne X, Lemarie E, Michallet M, *et al*. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2014; 38: 196-204.
3. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, *et al*. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin Nutr 2017; 36: 49-64.
4. Arends J, Baracos V, Bertz H, *et al*. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. Clin Nutr 2017; 36: 1187-96.
5. Hilmi M, Jouinot A, Burns R, *et al*. Body composition and sarcopenia: The next-generation of personalized oncology and pharmacology? Pharmacol Ther 2019; 196: 135-59.
6. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, *et al*. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. J Clin Oncol 2015; 33: 90-9.
7. Haute Autorité de Santé. Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte. Recommandation de bonne pratique 2019; https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-2011/reco2277_recommandations_rbp_denutrition_cd_2019_2011_2013_v2010.pdf.
8. Haute Autorité de Santé. Diagnostic de la dénutrition chez la personne de 70 ans et plus. Recommandation de bonne pratique 2021; https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/reco368_recommandations_denutrition_pa_cd_20211110_v1.pdf.
9. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, *et al*. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing 2019; 48: 16-31.
10. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, *et al*. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing 2010; 39: 412-23.

11. Fearon K, Strasser F, Anker SD, *et al.* Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol 2011; 12: 489-95.

12. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, *et al*. Management of Cancer Cachexia: ASCO Guideline. J Clin Oncol 2020; 38: 2438-53.

13. Arends J, Strasser F, Gonella S, *et al.* Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines(). ESMO Open 2021; 6: 100092.

14. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, *et al.* ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clin Nutr 2021; 40: 2898-913.

15. Ligibel JA, Bohlke K, May AM, *et al.* Exercise, Diet, and Weight Management During Cancer Treatment: ASCO Guideline. J Clin Oncol 2022; 40: 2491-507.

16. Neuzillet C, Anota A, Foucaut AM, *et al.* Nutrition and physical activity: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC, SFP-APA, SFNCM, AFSOS). BMJ Support Palliat Care 2020.

17. Guerdoux-Ninot E, Flori N, Janiszewski C, *et al.* Assessing dietary intake in accordance with guidelines: Useful correlations with an ingesta-Verbal/Visual Analogue Scale in medical oncology patients. Clin Nutr 2019; 38: 1927-35.

18. 'Feuille de surveillance alimentaire' de la SFNCM, www.sfncm.org/images/stories/pdf_NCM/NCM5_fiche_alimentaire_19_02.pdf.

19. Poulia KA, Klek S, Doundoulakis I, *et al*. The two most popular malnutrition screening tools in the light of the new ESPEN consensus definition of the diagnostic criteria for malnutrition. Clin Nutr 2017; 36: 1130-5.

20. Activité physique. Organisation Mondiale pour la Santé 2020. https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity.

21. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Actualisation des repères du PNNS: révisions des repères relatifs à l'activité physique et à la sédentarité. Maisons-Alfort: ANSES; 2016. 584 p. (Avis de l'Anses-Rapport d'expertise collective).

22. Hua H, Xu X, Tang Y, *et al*. Effect of sarcopenia on clinical outcomes following digestive carcinoma surgery: a meta-analysis. Support Care Cancer 2019; 27: 2385-94.

23. Chambrier C, Sztark F, Societe Francophone de nutrition clinique et m, Societe francaise d'anesthesie et r. French clinical guidelines on perioperative nutrition. Update of the 1994 consensus conference on perioperative artificial nutrition for elective surgery in adults. J Visc Surg 2012; 149: e325-336.

24. Senesse P, Bachmann P, Bensadoun RJ, *et al*. SFNEP oncology nutrition guidelines: Summary of statements. Nutr Clin Metab 2012; 26: 151-8.

25. Weimann A, Braga M, Carli F, *et al*. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. Clin Nutr 2017; 36: 623-50.

26. Adiamah A, Skorepa P, Weimann A, Lobo DN. The Impact of Preoperative Immune Modulating Nutrition on Outcomes in Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg 2019; 270: 247-56.

27. Lewis S, Pugsley M, Schneider C, *et al.* The Effect of Immunonutrition on Veterans Undergoing Major Surgery for Gastrointestinal Cancer. Fed Pract 2018; 35: S49-S56.

28. Deleenheer B, Declercq P, Van Veer H, *et al.* Evaluation of parenteral nutrition use in patients undergoing major upper gastrointestinal surgery. Int J Clin Pharm 2015; 37: 579-82.

29. Mazaki T, Ebisawa K. Enteral *versus* parenteral nutrition after gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in the English literature. J Gastrointest Surg 2008; 12: 739-55.

30. de van der Schueren MAE, Laviano A, Blanchard H, *et al.* Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials. Ann Oncol 2018; 29: 1141-53.

31. Matsumoto A, Yuda M, Tanaka Y, *et al*. Efficacy of Percutaneous Endoscopic Gastrostomy for Patients With Esophageal Cancer During Preoperative Therapy. Anticancer Res 2019; 39: 4243-48.

32. Siddique MZ, Mehmood S, Ismail M, *et al.* Pre-operative percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement does not increase post-operative complications or mortality in oesophageal cancer. J Gastrointest Oncol 2019; 10: 492-8.

33. Spaander MC, Baron TH, Siersema PD, *et al.* Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy 2016; 48: 939-48.

34. Bargetzi L, Brack C, Herrmann J, *et al*. Nutritional support during the hospital stay reduces mortality in patients with different types of cancers: secondary analysis of a prospective randomized trial. Ann Oncol 2021; 32: 1025-33.

35. Jeûne, régimes restrictifs et cancer : revue systématique des données scientifiques et analyse socio-anthropologique sur la place du jeûne en France. NACRe 2017. https://www6.inrae.fr/nacre/content/download/5448/46454/version/4/file/Rapport+NACRe-Jeûne-regimes-restrictifs-cancer_2017_2018.02.06.pdf.

36. Activité Physique et Cancer. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support 2018. https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2018/12/AP_cancer_2018_AFSOS.pdf.

37. Bénéfices de l'activité physique pendant et après cancer - Des connaissances aux repères pratiques. Institut National du Cancer 2017. https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Benefices-de-l-activite-physique-pendant-et-apres-cancer-Des-connaissances-aux-reperes-pratiques.

38. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012; 11: CD006145.

39. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, *et al.* Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. Cochrane Database Syst Rev 2012; CD008465.

40. van Waart H, Stuiver MM, van Harten WH, *et al*. Effect of Low-Intensity Physical Activity and Moderate- to High-Intensity Physical Exercise During Adjuvant Chemotherapy on Physical Fitness, Fatigue, and Chemotherapy Completion Rates: Results of the PACES Randomized Clinical Trial. J Clin Oncol 2015; 33: 1918-27.

41. Fatigue et Cancer. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support 2020. https://www.afsos.org/fiche-referentiel/cancer-et-fatigue/.

42. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, *et al.* Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis. JAMA Oncol 2017; 3: 961-8.

43. Takemura N, Chan SL, Smith R, *et al.* The effects of physical activity on overall survival among advanced cancer patients: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer 2021; 21: 242.

44. Guercio BJ, Zhang S, Ou FS, *et al.* Associations of Physical Activity With Survival and Progression in Metastatic Colorectal Cancer: Results From Cancer and Leukemia Group B (Alliance)/SWOG 80405. J Clin Oncol 2019; 37: 2620-31.

45. Van Blarigan EL, Fuchs CS, Niedzwiecki D, *et al*. Association of Survival With Adherence to the American Cancer Society Nutrition and Physical Activity Guidelines for Cancer Survivors After Colon Cancer Diagnosis: The CALGB 89803/Alliance Trial. JAMA Oncol 2018; 4: 783-90.

46. Friedenreich CM, Shaw E, Neilson HK, Brenner DR. Epidemiology and biology of physical activity and cancer recurrence. J Mol Med (Berl) 2017; 95: 1029-41.

47. Singh B, Hayes SC, Spence RR, *et al*. Exercise and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of exercise safety, feasibility and effectiveness. Int J Behav Nutr Phys Act 2020; 17: 122.

48. Neuzillet C, Bouché O, Tournigand C, *et al.* Adapted physical activity in patients (Pts) with advanced pancreatic cancer (APACaP): Results from a prospective national randomized GERCOR trial. Journal of Clinical Oncology 2022; 40: 4007-4007. erreur ?

49. Ashcraft KA, Peace RM, Betof AS, *et al.* Efficacy and Mechanisms of Aerobic Exercise on Cancer Initiation, Progression, and Metastasis: A Critical Systematic Review of In Vivo Preclinical Data. Cancer Res 2016; 76: 4032-50.

50. Haute Autorité de Santé. Consultation et prescription médicale d'activité physique à des fins de santé. OUTIL D'AMÉLIORATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES 2022; https://www.has-sante.fr/jcms/c_2876862/fr/consultation-et-prescription-medicale-d-activite-physique-a-des-fins-de-sante.

51. Carli F, Silver JK, Feldman LS, *et al*. Surgical Prehabilitation in Patients with Cancer: State-of-the-Science and Recommendations for Future Research from a Panel of Subject Matter Experts. Phys Med Rehabil Clin N Am 2017; 28: 49-64.

52. Carli F, Charlebois P, Stein B, *et al.* Randomized clinical trial of prehabilitation in colorectal surgery. Br J Surg 2010; 97: 1187-97.

53. Barberan-Garcia A, Ubre M, Roca J, *et al.* Personalised Prehabilitation in High-risk Patients Undergoing Elective Major Abdominal Surgery: A Randomized Blinded Controlled Trial. Ann Surg 2018; 267: 50-6.

54. Lambert JE, Hayes LD, Keegan TJ, *et al.* The Impact of Prehabilitation on Patient Outcomes in Hepatobiliary, Colorectal, and Upper Gastrointestinal Cancer Surgery: A PRISMA-Accordant Meta-analysis. Ann Surg 2021; 274: 70-7.

55. Waterland JL, McCourt O, Edbrooke L, *et al.* Efficacy of Prehabilitation Including Exercise on Postoperative Outcomes Following Abdominal Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Surg 2021; 8: 628848.

56. da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, *et al*. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. Nutr Clin Pract 2020; 35: 178-95.

57. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. Lancet Oncol 2017; 18: e457-e471.

58. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, *et al.* Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med 2016; 375: 794-98.

59. Aparicio T, Ducreux M, Faroux R, *et al*. Overweight is associated to a better prognosis in metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of FFCD trials. Eur J Cancer 2018; 98: 1-9.

60. Caan BJ, Meyerhardt JA, Kroenke CH, *et al*. Explaining the Obesity Paradox: The Association between Body Composition and Colorectal Cancer Survival (C-SCANS Study). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2017; 26: 1008-15.

61. Pamoukdjian F, Aparicio T, Canoui-Poitrine F, *et al.* Obesity survival paradox in cancer patients: Results from the Physical Frailty in older adult cancer patients (PF-EC) study. Clin Nutr 2019; 38: 2806-12.

62. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, *et al.* Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. Clin Nutr 2022; 41: 990-1000.

63. Haute Autorité de Santé. Obésité de l'adulte : prise en charge de 2e et 3e niveaux. RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE 2022 ; https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/reco369_recommandations_obesite_2e_3e_niveaux_preparation_mel_v4_2.pdf.

64. Vaid S, Bell T, Grim R, Ahuja V. Predicting risk of death in general surgery patients on the basis of preoperative variables using American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program data. Perm J 2012; 16: 10-7.

65. Bouleuc C, Anota A, Cornet C, *et al.* Impact on Health-Related Quality of Life of Parenteral Nutrition for Patients with Advanced Cancer Cachexia: Results from a Randomized Controlled Trial. Oncologist 2020; 25: e843-e851.

ABRÉVIATIONS

AFSOS : Association Francophone des Soins Oncologiques de Support

ANSES : agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

AP : activité physique

APA : activité physique adaptée

ASCO : société américaine de d'oncologie clinique

BIA : bioimpédancemétrie

CNO : compléments nutritionnels oraux

CRC : cancer colorectal

CRP : protéine C-réactive

DEXA : absorptiométrie à rayons X

ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*

ERAS : *Enhanced Recovery After Surgery*

ESMO : société européenne d'oncologie médicale

ESPEN : société européenne de nutrition clinique et de métabolisme

ESTRO : société européenne de radiothérapie

EVA : échelle visuelle analogique

EWGSOP : *European Working Group on Sarcopenia in Older People*

GN : grade nutritionnel

GPAQ : *Global Physical Activity Questionnaire*

HAS : Haute Autorité de Santé

IMC : indice de masse corporelle

INCa : Institut National du Cancer

IPAQ : *International Physical Activity Questionnaire*

IRM : imagerie par résonnance magnétique

MNA : *Mini Nutritional Assessment*

MUST : *Malnutrition Universal Screening Tool*

NICE : *National Institute for Health and Care Excellence*

NLR : rapport neutrophile/lymphocyte

NRS-2002 : *Nutritional Risk Screening*-2002

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PS : *performance status*

PS : statut de performance

QdV : qualité de vie

SEFI : score d'évaluation facile des ingesta

SFNCM : Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme

SFP-APA : Société Française des Professionnels en Activité Physique Adaptée

SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie

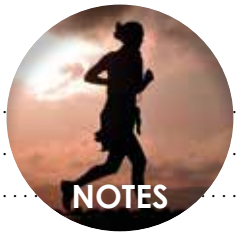
SRI : syndrome de renutrition inappropriée

TDML3 : tomodensitométrie abdominale en coupe L3

5

Les cinq points forts

- Il est recommandé d'évaluer l'état nutritionnel et la condition physique de tous les patients atteints de cancer dès le début de la prise en charge et de les réévaluer régulièrement.
- Le diagnostic de dénutrition est clinique et repose sur l'association d'un critère étiologique (dont le cancer) et un critère phénotypique ; l'albuminémie n'est plus un critère diagnostique de la dénutrition mais un critère d'évaluation de sa sévérité
- Les besoins caloriques quotidiens sont estimés de 25 à 30 kcal/kg et les besoins protéiques de 1,0 à 1,5 g/ kg, à couvrir par des interventions nutritionnelles adaptées aux ingesta, à la fonctionnalité du tube digestif et au niveau d'activité physique.
- Il n'y a aucune indication aux jeûnes thérapeutiques, aux régimes restrictifs, aux supplémentations en micronutriments à fortes doses en l'absence de carence identifiée.
- Toute intervention nutritionnelle doit être couplée à de l'activité physique adaptée (APA avec un accompagnement professionnel), associant exercices d'endurance (aérobie) et de renforcement musculaire.


NOTES

Consensus en hypertension portale : Baveno VII

Isabelle OLLIVIER-HOURMAND

Service d'Hépato-Gastro-Entérologie, CHU Caen Normandie - 14000 Caen, France
ollivierhourmand-i@chu-caen.fr

LIENS D'INTÉRÊT

Gilead, Ipsen, Roche. Pas de lien d'intérêt avec le travail

MOTS-CLÉS

Hypertension portale, cirrhose, thrombose porte

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

La première réunion de consensus dédiée à l'hypertension portale (HTP) a eu lieu à Baveno en 1986. Les recommandations ont ensuite été révisées tous les 5 ans. A la suite de la 7ème réunion d'octobre 2021, la version VII a été publiée dans J Hepatol en janvier 2022[1]. Les grades de recommandation sont rappelés en **annexe 1**. Ce Post U rappelle quelques acquis de BavenoVI, reprend les points clefs et/ou nouveaux du texte original de BavenoVII et apporte quelques éléments de publications récentes qui viennent étayer les recommandations.

Baveno VII distingue 4 situations pathologiques non exclusives les unes des autres : la maladie chronique avancée du foie (Hépatopathie chronique avancée compensée (HCAc)), la cirrhose (compensée, décompensée, re-compensée), la thrombose veineuse splanchnique (Budd-Chiari, thrombose porte), et la maladie vasculaire porto-sinusoïdale (MVPS).

En présence d'une HCAc ou d'une cirrhose

Glossaire à connaître

- ***Hépatopathie chronique avancée compensée (HCAc)* (traduction de *Compensated advanced chronic liver disease*) :** La notion de maladie chronique du foie avancée n'ayant jamais décompensé, souligne le caractère de continuité de la fibrose sévère F3 vers la cirrhose F4, mais également son potentiel régressif en fonction de l'existence ou non d'une maladie du foie chronique active ou non contrôlée. De ce fait, comme souligné dans Baveno VI, les termes HCAc et cirrhose compensée ne sont pas tout à fait équivalents.
- ***Hypertension portale cliniquement significative (HTPCS) :*** (traduction de ***Clinical significant portal hypertension) :*** La notion d'hypertension portale (HTP) cliniquement significative définie dans Baveno VI joue un rôle majeur dans Baveno VII. Le gold standard du diagnostic reste la mesure du gradient porto-cave ≥ 10 mmHg, par cathéter à ballonnet gonflable sans anesthésie **(A1)**. En pratique c'est rarement possible de le faire sauf en centres experts. D'un point de vue clinico-radiologique, ce terme recouvre de manière indépendante la présence d'ascite dont l'ascite uniquement radiologique, ou la présence de varices

Annexe 1 : Grade des recommandations selon la HAS

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A - Preuve scientifique établie	**Niveau 1** - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B - Présomption scientifique	**Niveau 2** - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C - Faible niveau de preuve scientifique	**Niveau 3** - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).
D - Accord d'experts	Pas de niveau de preuve

oeso-gastriques quelle que soit leur taille, avec ou sans signe rouge et quel que soit le score de Child-Pugh, ou la présence de dérivations porto-systémiques (ex : veine para-ombilicale, dérivation spléno-rénale…), ou la mesure d'une élasticité ≥ 25 kPa. La splénomégalie à elle seule n'est pas considérée comme un signe d'HTPCS.

- ***Décompensation :*** Elle comprend la survenue d'ascite clinique ou d'hydrothorax (albumine sérique - albumine ascite > 11 g/L), ou d'encéphalopathie grade ≥ 2 selon West-Haven, ou d'une hémorragie par rupture de varices oeso-gastriques **(B1)**. L'ictère n'est pas un signe de décompensation mais d'insuffisance hépatique aigue.
- ***Recompensation :*** Elle découle de la possibilité de régression de la fibrose et de l'HTP dans certaines situations. Cela suppose l'éradication ou le parfait contrôle de la cause de la maladie du foie (par exemple en cas de réponse virologique soutenue dans l'hépatite C, mais une régression de la fibrose est également possible dans la NASH et l'hépatite autoimmune) **(A1)**, l'absence de diurétiques, de lactulose ou de rifaximine, l'absence d'hémorragie depuis au moins 1 an et une fonction hépatique stable (albumine, INR, Bilirubine). **(C2)**

L'élastométrie hépatique mesurée par élastographie impulsionnelle (FibroScan®) prend une place clef pour dépister les patients à risque de première décompensation ou de décès[2] (A1)

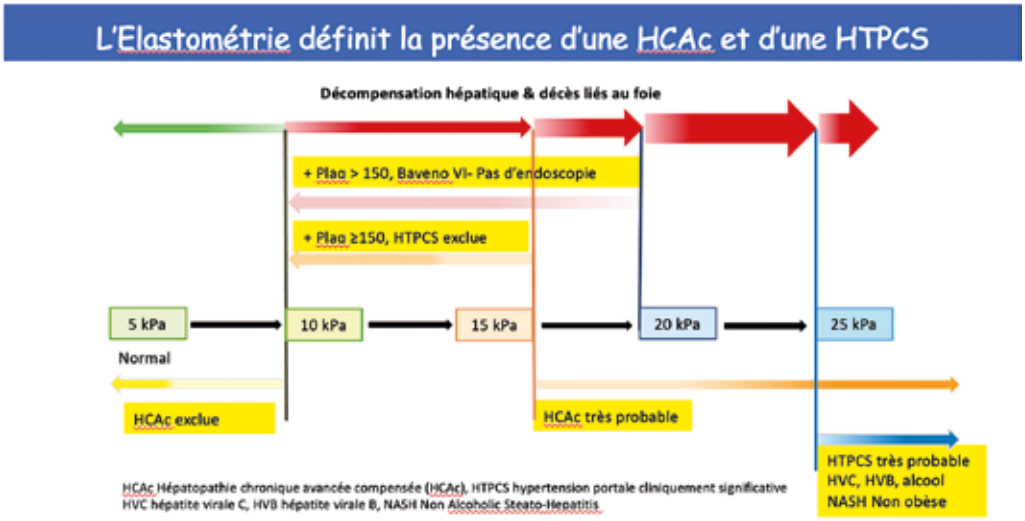
L'élastométrie impulsionnelle (FibroScan®) utilise une onde de cisaillement stable et contrôlée de 50 Hertz ce qui fait d'elle la technique parfaitement reproductible de référence. Les risques de décompensation et de décès liés au foie sont étroitement liés à l'HTP et existent dès le stade d'HCAc **(A1)**. Dans Baveno VI, une élasticité < 20 kPa associée à des plaquettes > 150 G/L permet d'exclure la présence de varices oeso-gastriques à risque hémorragique (varices oesophagienne ≥ grade 2 ; ou varices de grade 1 avec signes rouges ou associées à un score Child-Pugh C) avec un risque d'erreur suffisamment faible pour être acceptable et éviter une endoscopie qui ne déboucherait pas sur une prévention primaire d'hémorragie. Dans la continuité de Baveno VI, Baveno VII renforce la place de l'élastométrie hépatique dans l'évaluation de l'HTPCS et la prédiction d'une HCAc. Elle doit être réalisée à jeun, n'est pas réalisable en présence d'ascite et peut être surestimée en cas de perturbation importante des tests hépatiques. Pour pallier le risque de faux positifs d'HCAc, la première élastométrie ≥ 10 kPa devrait être rapidement être confirmée par une seconde ou un test non invasif sanguin de fibrose (FIB-4 ≥ 2,67, ELF Test ≥ 9,8, FibroTest alcool et virus ≥ 0,58, FibroTest NAFLD ≥ 0,48) **(B2)**. Elle peut facilement être répétée tous les 12 mois pour suivre les patients **(B2)**.

Quelle que soit la cause, le risque d'évènements liés à la maladie du foie est corrélé à l'élasticité qui reflète le risque d'HTPCS et la présence ou pas d'une HCAc. Les valeurs prédictives positives d'une élasticité ≥ 25 kPa pour prédire une HTPCS sont respectivement de 92,3%, 100% et 96,6% en cas d'hépatite virale C, d'hépatite virale B et de maladie alcoolique du foie avec une spécificité de 90%. La valeur prédictive positive est de 91,7% en cas de NASH chez les patients non obèses (IMC< 30 kg/m2), mais seulement de 62,8% en cas d'obésité[3]. L'existence ou non d'une obésité doit donc absolument être prise en compte dans l'interprétation de l'élastométrie. Une autre particularité de la NASH est que, si le risque de décompensation n'est que de 12% à 3 ans lorsque l'élasticité est ≥ 25 kPa, paradoxalement une décompensation peut survenir même si le gradient de pression porto-cave est < 10 mmHg en défaveur d'une HTPCS.

Une diminution significative de l'élasticité est associée à une réduction du risque de décompensation et de décès liés au foie (>20% par rapport à baseline et élasticité < 20 kPa ou élasticité < 10 kPa) **(C2)**.

La place de l'élastométrie splénique reste à préciser et les meilleurs seuils à établir avec une onde de cisaillement de 100 Hz. Dans les hépatites virales B et C, une HTPCS est

Annexe 2 : Elasticité mesurée par élastographie impulsionnelle (FibroScan®) et diagnostic d'une hépatopathie chronique avancée compensée et d'une hypertension portale cliniquement significative

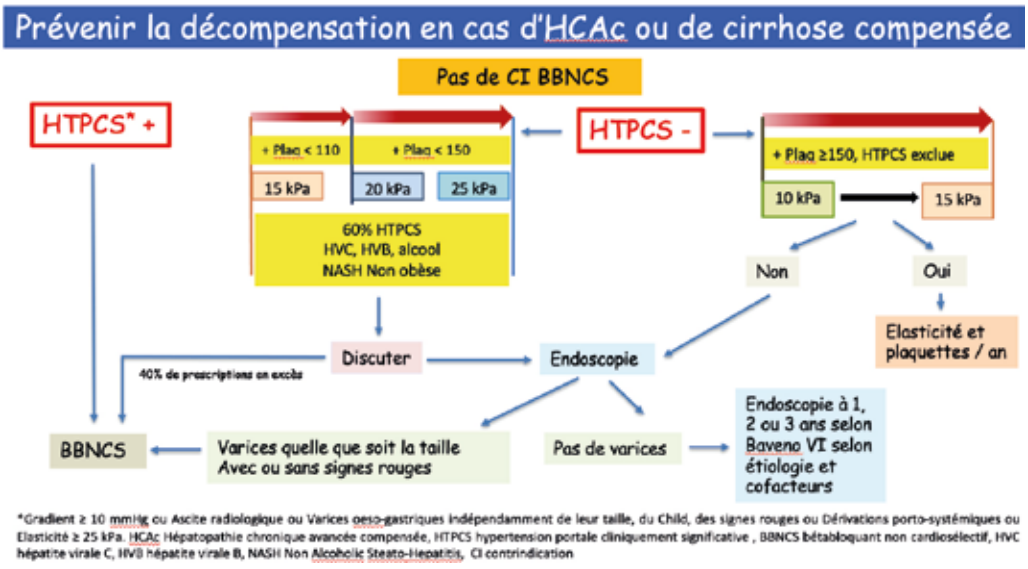


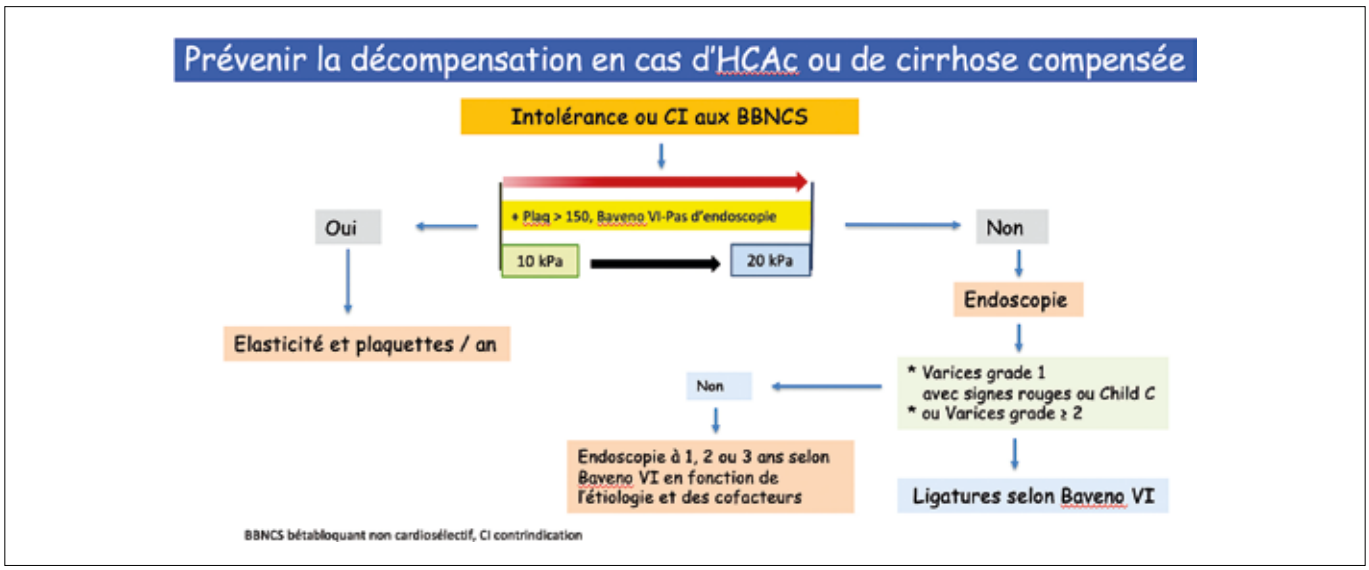
exclue si l'élasticité splénique est < 21 kPa, et certaine si elle est > 50 kPa (B2). Par analogie à Baveno VI, lorsque l'élasticité splénique est ≤ 40kPa, le risque de varices à risque hémorragique est faible, permettant d'éviter l'endoscopie comme chez les patients qui ont des plaquettes > 150 G/L et une élasticité hépatique < 20 kPa **(C2)**.

Les conclusions schématiques pratiques de Baveno VII sont que* (annexe 2) *:

- Une élasticité mesurée par élastographie impulsionnelle (FibroScan®) < 10kPa permet d'exclure une HCAc avec un risque de décompensation et de décès négligeables (<1%) et une élasticité > 15 Kpa est très en faveur d'une HCAc **(B1)**.
- Une élasticité ≤ 15 kPa associée à des plaquettes ≥150 G/L exclut une HTPCS (sensibilité et valeur prédictive positive > 90%) **(B2)**, alors qu'une élasticité > 25 kPa est très en faveur d'une HTPCS (spécificité et valeur prédictive positive > 90%) mais pas chez les patients obèses (IMC ≥ 30 kg/m2) ayant une NASH[3] **(B1)**.
- Le modèle de l'étude ANTICIPATE suggère qu'il est possible de suspecter une HTPCS chez les patients non obèses dès le seuil d'élasticité de 15 kPa en fonction de la sévérité de la thrombopénie (élasticité entre 20 et 25 kPa avec des plaquettes < 150 G/L ou élasticité entre 15 et 20 kPa avec des plaquettes < 110 G/L) mais le risque d'erreur peut aller jusqu'à 40%[3] **(B2)**.

Annexe 3 : Prévenir la décompensation en cas d'hépatopathie chronique avancée compensée ou de cirrhose compensée





Bétabloquants non cardio-sélectifs (BBNCS) : pour qui ? comment ? (annexe 3)

- ***L'indication des BBNCS s'élargit* à la prévention de la première décompensation en plus de celle de l'hémorragie (B1) (annexe 3)**. Cela signifie que la décision de traiter par BBNCS peut être prise indépendamment de la mesure du gradient d'HTP et de la présence d'un risque hémorragique. Dans Baveno VII, les BBNCS sont indiqués en cas de signes d'HTPCS prédictifs de décompensation (ascite uniquement radiologique, ou circulation collatérale, ou élasticité ≥ 25 kPa, ou varices oesogastriques, ou gradient ≥ 10mmHg) **(B2)**. La taille des varices (grade 2 ; grade 1 associé à la présence de signes rouges ou d'un score Child-Pugh C) ne conditionne donc plus la prescription des BBNCS. Cette recommandation, applicable à tous les patients ayant une HTPCS, quelle que soit l'étiologie, présente des limites si on ne se fie qu'aux critères non invasifs :

- Premièrement elle repose sur l'étude PREDESCI qui comportait une forte proportion d'hépatites virales C (plus de la moitié des patients), avait le gradient porto-cave ≥ 10 mmHg comme critère d'inclusion et non l'élasticité. Les patients pouvaient recevoir du carvedilol ou du propanolol comparé au placebo. Trente trois patients seulement ont reçu du carvédilol et 67 du propanolol. L'incidence de décompensation ou de décès était significativement réduite chez les patients traités par bétabloquants par rapport au placebo (HR=0.51, 95%CI=0.26-0.97, p=0.041), principalement par réduction de l'ascite (HR=0.42, 95%CI=0.19-0.92, p=0.03)[4]. Le carvédilol diminuait davantage le gradient d'HTP que le propanolol à 12 mois (p=0.036) et à 24 mois (p=0.048). Une méta-analyse récente confirme le bénéfice du carvédilol sur la prévention de la première décompensation (HR=0.506, 95%CI=0.289-0.887, p=0.017), principalement par réduction du risque d'ascite (HR=0.491, 95%CI=0.247-0.974, p=0.042) et de décès (HR=0.417, 95%CI=0.194-0.896, p=0.025)[5].

- Deuxièmement il n'y a pas à ce jour d'étude qui démontre que les BBNCS préviennent la décompensation chez des patients ayant une HTPCS, sélectionnés sur le critère d'élasticité ≥ 25kPa ou autres critères simples d'HTPCS.

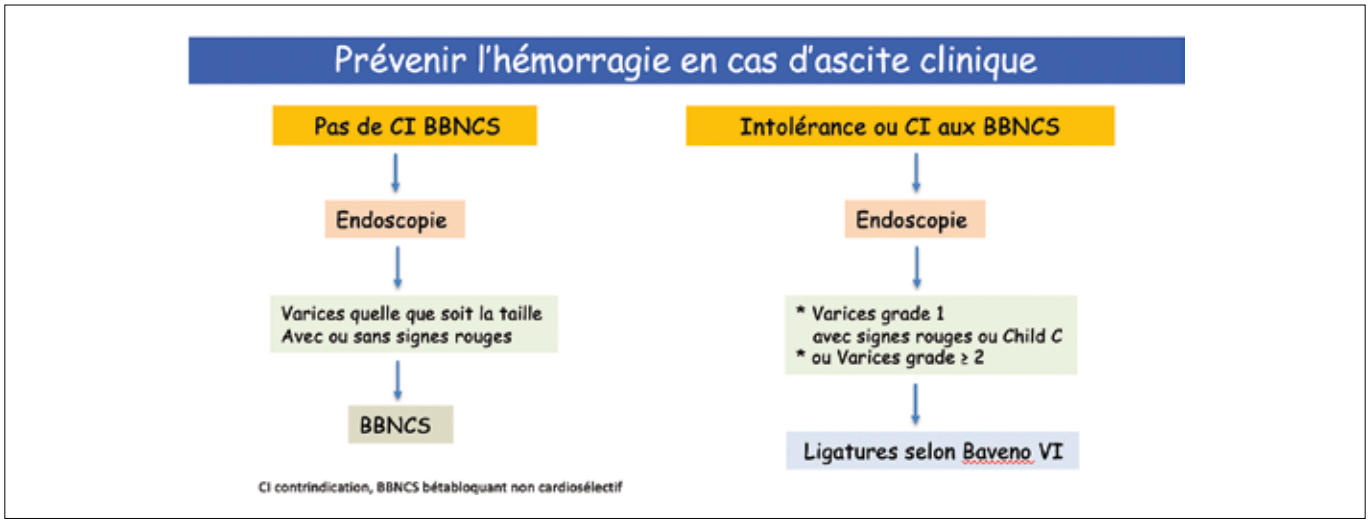
- ***Si on accepte un risque d'erreur allant jusqu'à 40% de prescription par excès en suivant les critères de l'étude ANTICIPATE, les BBNCS peuvent être prescrits sans endoscopie, chez les patients non obèses*** ayant une élasticité entre 20 et 25 kPa et des plaquettes < 150 G/L ou une élasticité entre 15 et 20 kPa et des plaquettes < 110 G/L.

- ***Chez les patients décompensés avec ascite clinique* (annexe 4)**, l'intérêt des BBNCS est démontré pour prévenir l'hémorragie. C'est la raison pour laquelle en cas de décompensation d'ascite chez un patient non encore traité par BBNCS (pas d'HTPCS initialement ou contre-indication), il faut dépister les varices en endoscopie. Contrairement à Baveno VI, les BBNCS peuvent être prescrits si des varices sont présentes, quelle que soit leur taille, leur aspect et le score de Child-Pugh **(B1-B2)**. En revanche, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux BBNCS, des ligatures sont indiquées uniquement en cas de varices à risque hémorragique (grade ≥ 2 ou grade 1 avec signes rouges ou associée à un score de Child-Pugh C).

- ***Mise en œuvre et surveillance***

Avant l'introduction de BBNCS la recherche de contre-indications doit être particulièrement rigoureuse. Un électrocardiogramme doit être systématiquement réalisé avant leur mise en route. Parmi les BBNCS, le carvedilol de par son effet alpha bloquant vasodilatateur est plus efficace que le propranolol ou le nadolol sur la réduction de l'hypertension portale **(A1)** et la prévention de la décompensation **(B1)**. Il est également mieux toléré lorsque la cirrhose est compensée **(B1)**. Les doses de départ sont pour le carvedilol de ½ comprimé de 6,25 mg matin et soir (maximum 25 mg/j) et pour le propanolol de 40mg matin et soir (maximum 160mg LP/j). Les doses sont progressivement augmentées sur une période de 3 semaines en fonction de la tolérance. L'objectif hémodynamique est une diminution d'au moins 10% du gradient porto-cave de départ ou un gradient ≤ 12 mmHg. Néanmoins le contrôle des pressions n'est pas recommandé en routine et l'objectif de réduire la fréquence cardiaque de 25%, ou d'obtenir un pouls voisin de 55 battements/min avec une pression artérielle systolique ≥ 90 mmHg peut être utilisé en pratique clinique[4]. La dose de BBNCS doit être diminuée chez les patients avec ascite et le traitement arrêté si la PAS < 90 mmHg ou la PAM < 65 mmHg, et/ou en cas de syndrome hépato-rénal **(B1)**. Une réintro-

Annexe 4 : Prévenir l'hémorragie en cas d'ascite décompensée



duction à dose réduite peut être envisagée **(B1)** à distance de l'épisode aigu. Une étude récente montre la supériorité du carvedilol comparé au propanolol en prévention de la récidive de décompensation, sur la prévention du décès (p=0,036), l'aggravation de l'ascite (p=0,012) et la récidive hémorragique (p=0,027). Dans cette étude, la fonction rénale n'était pas aggravée de façon significativement différente sous propanolol comparé au carvedilol (p=0,225)[6]. En revanche, une autre étude récente montre que le propanolol altère la fonction rénale chez les patients avec ascite récidivante[7]. Compte tenu des risques rénaux, un shunt porto-systémique par voie transjugulaire (transjugular intrahepatic porto-systemic shunt ou TIPS) doit être envisagé en cas d'ascite récidivante, définie par ≥ 3 ponctions de grand volume par an **(A1)**, car le TIPS diminue le risque de décompensation et de décès[8]. Chez les patients décompensés, la transplantation doit être discutée.

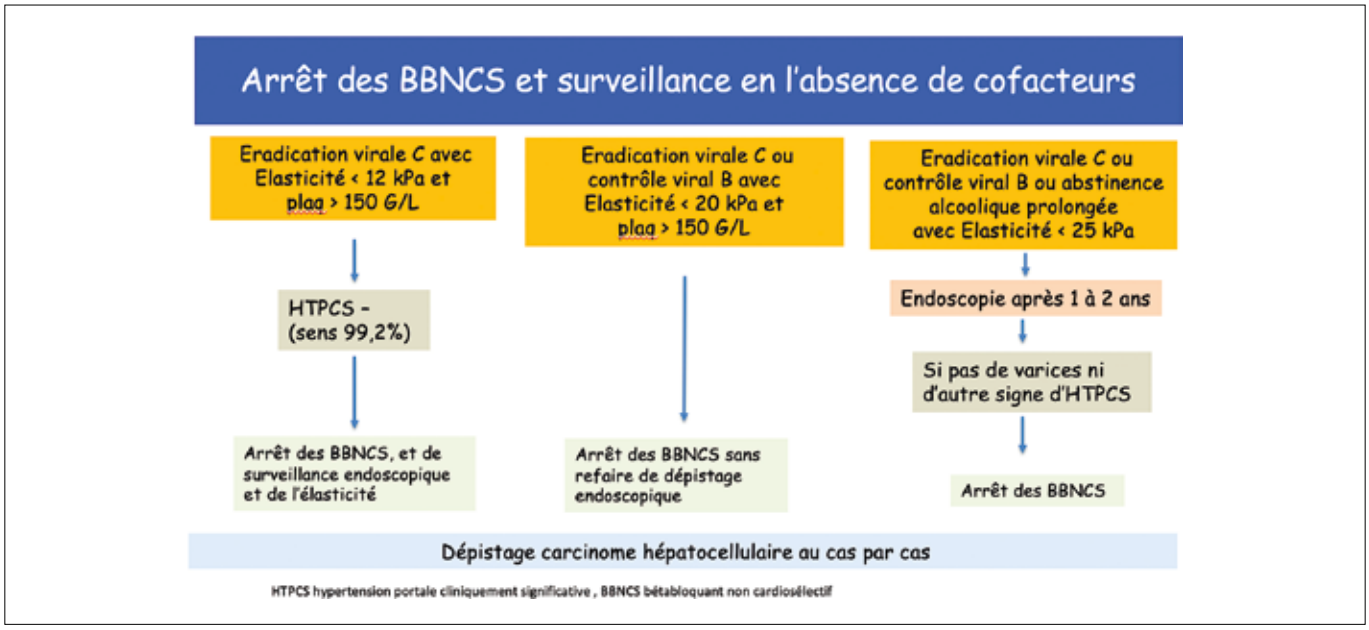
- ***Cadre médicolégal***

Les BBNCS, quels qu'ils soient, sont prescrits hors AMM dans l'HTP. De plus selon le Résumé des Caractéristiques du Produit qui synthétise les conditions d'emploi officielles, dans son AMM chez les patients insuffisants cardiaques, le carvédilol devrait être prescrit par un cardiologue ou un médecin interniste et débuté sous surveillance. L'Association Française pour l'Etude du Foie et le Club Francophone pour l'Etude de l'Hypertension Portale proposent d'établir un protocole de prescription compassionnelle vu sa supériorité d'efficacité et la bonne tolérance du carvédilol dans les essais cliniques lorsque la cirrhose est compensée. En attendant que les démarches aboutissent, les hépato-gastro-entérologues peuvent au choix : adresser le patient à un cardiologue, privilégier le propranolol, ou encore instaurer le traitement en milieu hospitalier.

- **Peut-on envisager l'arrêt des BBNCS ? (annexe 5)**

Compte tenu de la régression possible de la fibrose et de l'hypertension portale **(A1)**, le risque de décompensation peut diminuer **(B1)** chez les patients recompensés, mais l'HTPCS peut également persister malgré la recompensation **(B1)**. Certaines situations permettent de discuter l'arrêt

Annexe 5 : Dans quels cas peut-on envisager l'arrêt des bétabloquants non cardiosélectifs et de la surveillance ?



des BBNCS si les signes d'HTPCS disparaissent **(B1)**. Cela suppose le contrôle de la cause initiale (éradication virale C ou contrôle viral B, sevrage d'alcool prolongé) **(A1)**. Dans tous les cas il faut tenir compte de la présence de cofacteurs de fibrose (diabète, alcoolisation, surpoids et obésité) **(A1)**.

- **En l'absence de cofacteur, les patients** ayant une éradication virale C avec élasticité < 12 kPa et plaquettes > 150 000/mm³ peuvent arrêter les BBNCS ainsi que la surveillance endoscopique et par élastométrie car ils n'ont pas d'HTPCS ni de risque de décompensation. Le dépistage du carcinome hépatocellulaire (CHC) doit être poursuivi au cas par cas.
- **En l'absence de cofacteur, les critères de Baveno VI** (élasticité < 20 kPa et plaquettes > 150 000/mm³) peuvent aussi être utilisés après éradication virale C ou contrôle viral B **(B1)** et les BBNCS peuvent être arrêtés sans refaire de dépistage endoscopique.
- **Les patients ayant une HCAc traitée par BBNCS avec une élasticité < 25 kPa** après éradication virale C ou contrôle viral B, ou abstinence alcoolique totale prolongée, doivent avoir une endoscopie après 1 à 2 ans. En l'absence de varices ou d'autre signe d'HTPCS, les BBNCS peuvent être arrêtés **(C2)**

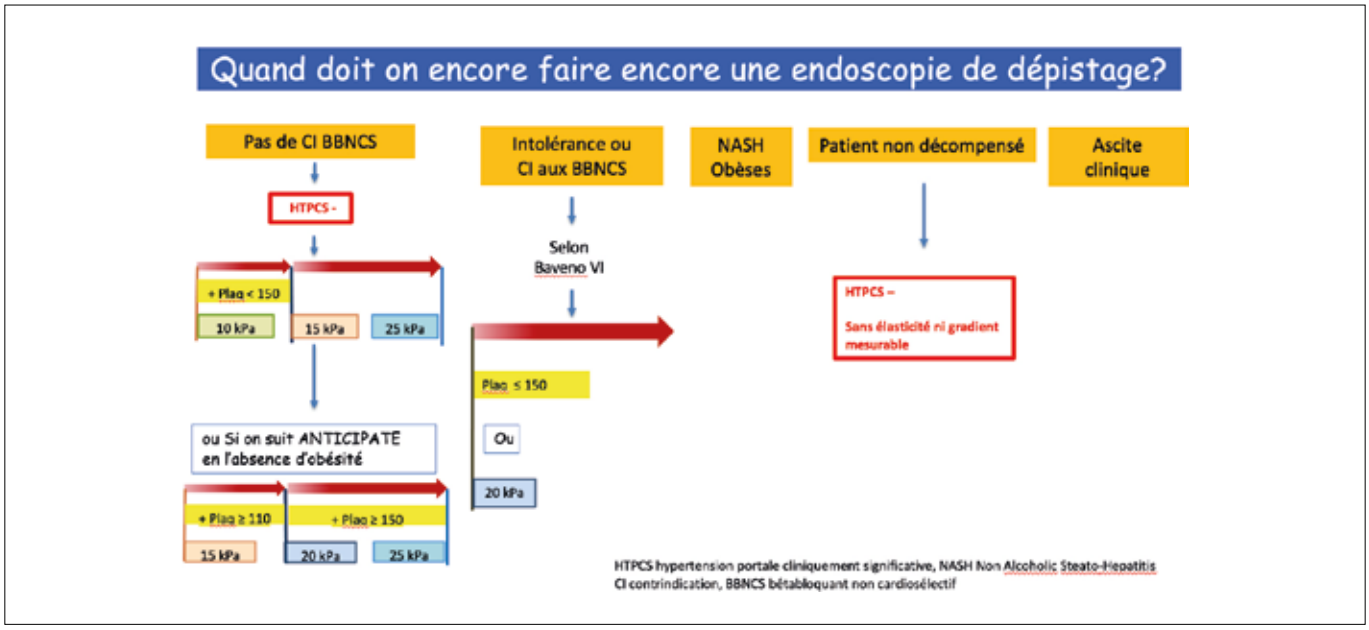
En résumé

- Les BBNCS sont indiqués chez les patients ayant une HTPCS (gradient ≥ 10 mmHg ou ascite uniquement radiologique ou varices oeso-gastriques indépendamment de leur taille, du child, des signes rouges ou dérivations porto-systémiques ou élasticité ≥ 25 kPa) pour prévenir la première décompensation et plus seulement l'hémorragie.
- Si on se fie à l'étude ANTICIPATE, les BBNCS peuvent être prescrits plus largement selon des critères établissant une haute probabilité de HTPCS mais le risque de prescription en excès peut aller jusqu'à 40%.
- Chez les patients déjà ascitiques les BBNCS sont indiqués pour prévenir l'hémorragie, s'il y a des varices quelle que soit leur taille et indépendamment de la présence de signes rouges et du score de Child-Pugh. Un TIPS doit être envisagé dès le seuil de 3 ponctions d'ascite annuelles de grand volume.
- Le carvédilol est le plus efficace et mieux toléré des BBNCS dans la cirrhose compensée. Sa mise en route nécessite des précautions. Une attention particulière doit être accordée à la fonction rénale sous BBNCS.
- Dans certaines situations les BBNCS peuvent être arrêtés si les signes d'HTPCS disparaissent, en l'absence de cofacteurs et si et seulement si la cause initiale de l'HTP est parfaitement contrôlée.

L'endoscopie reste indiquée : chez qui ? pourquoi ? (annexe 6)

- ***Chez les patients non déjà traités et sans contre-indication aux BBNCS, qui n'ont pas d'HTPCS évidente (pas d'ascite y compris radiologique, ni de circulation collatérale, ni de gradient >10mmHg disponible) et dont l'élasticité est > 15 kPa mais < 25 kPa, ou chez ceux dont l'élasticité est > 10kPa mais < 15kPa dès lors que les plaquettes sont < 150 000/mm³.*** Le but est de dépister des varices justifiant un traitement par BBNCS quelle que soit leur taille, la présence de signes rouges ou non, et le score de Child-Pugh **(B2)**. En revanche si on utilise les critères plus larges de l'étude ANTICIPATE, avec le risque d'erreur de 40% que cela comporte, elle n'est indiquée que chez les patients non obèses ayant une élasticité entre 20 et 25 kPa avec des plaquettes ≥ 150 G/L ou une élasticité entre 15 et 20 kPa et des plaquettes ≥ 110 G/L.
- ***Chez les patients obèses ayant une NASH pour lesquels la valeur prédictive positive de l'élastométrie pour prédire une HTPCS n'est pas suffisante***
- ***Chez les patients ayant une contre-indication ou une intolérance aux béta-bloquants* si l'élasticité est ≥ 20kPa ou**

Annexe 6 : Les indications d'endoscopie de dépistage



les plaquettes sont ≤ 150 000/mm³ (correspondant à des patients hors critères de Baveno VI chez lesquels on ne peut exclure la présence de varices à risque hémorragique) pour éventuellement réaliser des ligatures en prévention primaire **(A1)**. Dans ce cas les ligatures de varices oesophagiennes sont indiquées selon les mêmes règles que Baveno VI c'est-à-dire uniquement chez les patients ayant des varices à risque hémorragique (grade ≥ 2 ; grade 1 avec signes rouges ou associé à un score Child-Pugh C).

- ***Chez les patients non décompensés, en l'absence de mesure possible du gradient ou d'élasticité,*** si le patient n'a pas d'autre signe d'HTPCS (circulation collatérale, ascite radiologique). Le but est de dépister ***des varices justifiant un traitement par BBNCS quelle que soit leur taille et la présence de signes rouges ou pas.***
- ***Chez les patients non encore traités par BBNCS ayant une ascite clinique (B1)*** pour dépister des varices.
- ***En cas d'hémorragie*** avec mise en œuvre du traitement par ligature puis prévention secondaire par bithérapie associant ligatures et BBNCS en l'absence de contre-indication.
- ***Chez les patients nécessitant une surveillance endoscopique en l'absence d'indication à une prévention primaire par BBNCS***

- **En l'absence de contre-indication aux BBNCS**

Chez les patients n'ayant pas de varices même minime en endoscopie, l'endoscopie doit être renouvelée dans un délai de 1 à 3 ans selon Baveno VI, en fonction de la persistance de l'étiologie de l'hépatopathie et/ou de cofacteurs, sauf si 1) d'autres signes d'HTPCS apparaissent en cours de suivi indiquant l'instauration de BBNCS *ou 2) si l'élasticité est ≤* 15 kPa *et les plaquettes ≥ 150 000/*mm³ *excluant une HTPCS, ou 3) si une ascite clinique apparaît posant l'indication de l'endoscopie.*

- **En cas de contre-indication ou intolérance aux BBNCS**

Chez les patients qui ont eu une endoscopie mais qui n'ont pas d'indication aux ligatures (varices absentes ou grade 1 sans signes rouges ni child C), l'endoscopie doit être renouvelée dans un délai de 1 à 3 ans selon Baveno VI, en fonction de la persistance de l'étiologie de l'hépatopathie et/ou de cofacteurs. Les patients qui ont les critères favorables de Baveno VI (< 20kPa et plaquettes > 150G/L) et qui n'ont pas eu d'endoscopie peuvent être suivis annuellement par élasticité et plaquettes. S'ils sortent des critères favorables de Baveno VI au cours du suivi, l'endoscopie doit être réalisée **(D1)**.

En résumé, l'endoscopie reste indiquée

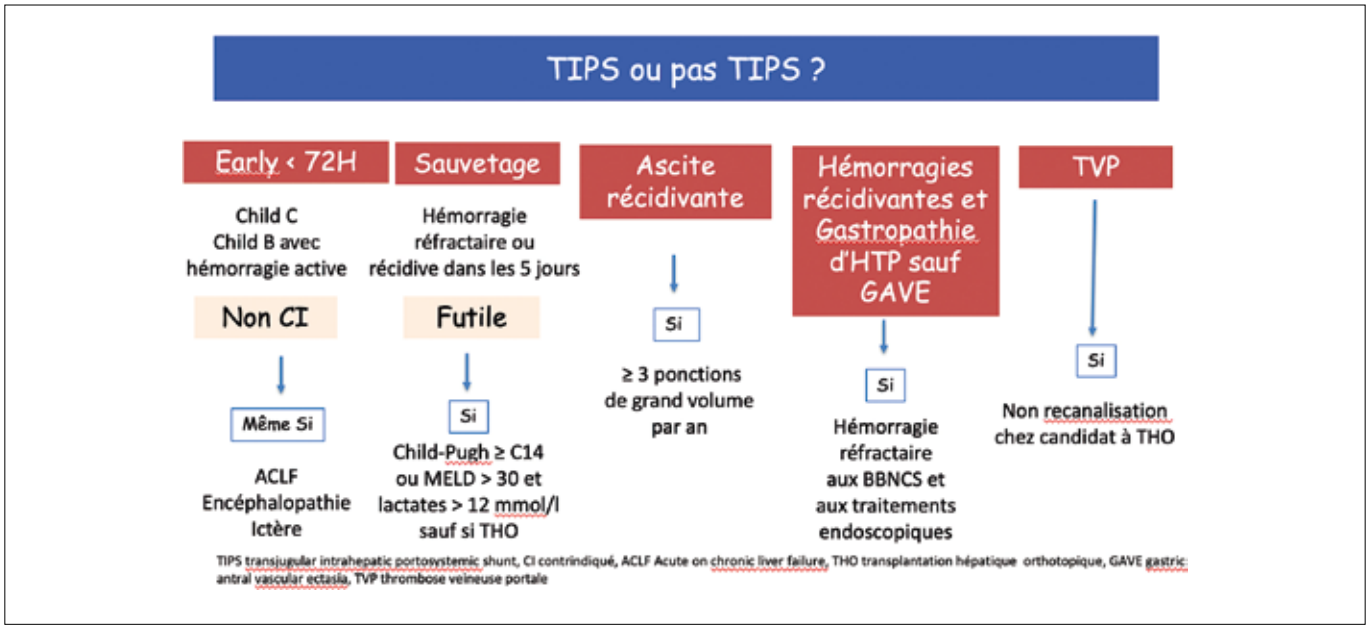
- S'il n'y a pas de contre-indication aux BBNCS, en l'absence de signes d'HTPCS si l'élasticité et/ou le taux de plaquettes ne permettent pas de l'exclure.
- Chez les patients obèses ayant une NASH
- En cas d'impossibilité de réaliser une mesure d'élasticité (indisponible, présence d'ascite).
- En cas de contre-indication ou d'intolérance au BBNCS, si l'élasticité sort des critères favorables de Baveno VI.
- Pour traiter l'hémorragie et en assurer la prévention secondaire.
- Dans le cadre de la surveillance en l'absence d'indication aux BBNCS en prévention primaire.

En cas d'hémorragie aigue

Réanimation et traitements endoscopiques

- ***L'objectif du taux d'Hb*** est de 7-8g /dl **(A1)**.
- ***La transfusion de PFC*** n'est pas recommandée car elle peut augmenter l'HTP **(B1)**.
- ***La transfusion plaquettaire ou de fibrinogène*** est à discuter au cas par cas malgré l'absence de preuve d'efficacité **(D2)**.
- ***Le facteur VII et l'acide tranexamique (Exacyl®)*** ne sont pas recommandés **(A1)** en raison de l'absence d'amélioration du contrôle de l'hémorragie et du risque thrombotique
- ***Les drogues vasoactives (terlipressine, octréotide, somatostatine)*** doivent être débutées dès que possible et maintenues 2 à 5 jours **(A1)**.
- ***Il faut faire une recherche systématique de foyer infectieux*** (ECBU, ponction d'ascite exploratrice, radiographie thoracique, hémoculture et examen cutané) **(A1)**
- ***Une antibiothérapie intra-veineuse*** par ceftriaxone 1g/j est recommandée et les quinolones doivent être évitées **(A1)**.
- ***Si des IPP ont été prescrits,*** ils doivent être arrêtés en l'absence d'indication **(D2)**.
- ***Le lactulose*** est indiqué per os ou en lavement en cas d'hémorragie active en prévention **(B1)** ou en traitement de l'encéphalopathie hépatique **(D1)**.
- ***Une imagerie injectée*** 4 temps **(D1)** est recommandée pour dépister un CHC, une thrombose veineuse portale (TVP) et d'éventuelles collatérales. A défaut une échographie doppler doit être réalisée.
- ***L'endoscopie*** doit être réalisée après réanimation hémodynamique dans les 12 heures **(B1)** ou dès que possible en milieu sécurisé chez les patients dont l'hémorragie n'est pas contrôlée **(D1)**. ***De l'érythromycine*** (250 mg en perfusion intra-veineuse lente) peut être administrée 30-120 min avant l'endoscopie en l'absence de QT long **(B1)**. ***L'intubation*** est recommandée avant une endoscopie chez les patients ayant une conscience altérée ou des vomissements de sang actifs **(D1)**.
- Les ligatures élastiques sont recommandées en cas de varices oesophagiennes et la colle hémostatique (cyanoacrylate) en cas de varices cardiales ou gastriques **(A1)**. Les ligatures peuvent aussi être réalisées en cas de varices cardiales GOV1 **(D1)**.
- ***La poudre hémostatique*** n'est pas indiquée en première intention en cas de varices oesogastriques **(D1)**.
- ***Les traitements par argon, radiofréquence, hémospray et ligatures*** peuvent être utilisés en cas d'hémorragie de gastropathie d'HTP **(D1)** et d'***ectasies vasculaires gastriques antrales*** (dont GAVE est l'acronyme anglais).

Annexe 7 : Quid du TIPS ?



- ***La prothèse métallique auto-expansive (prothèse de Danis®)*** est plus sure et aussi efficace que le ballon de tamponnement en cas d'hémorragie réfractaire en attendant un TIPS **(B1)**.

TIPS ou pas TIPS ? **(annexe 7)**

- ***Un TIPS préemptif (« Early TIPS ») avec prothèse couverte*** est indiqué dans les 72 heures (idéalement dans les 24 heures) en cas de rupture de varices oesophagiennes ou de GOV1-2 chez les patients Child-Pugh C < 14 ou Child-Pugh > B7 avec saignement actif pendant l'endoscopie ou de gradient > 20 mmHg **(A1)**. L'étude GAVAPROSEC actuellement en cours a pour objectif d'évaluer s'il existe un bénéfice dans le cas des varices gastriques hors GOV1.
- ***Le TIPS préemptif (« Early TIPS »)*** n'est pas contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique aiguë, d'encéphalopathie hépatique ni d'ictère **(B1)**.
- ***Un TIPS de sauvetage*** est indiqué en cas d'hémorragie non contrôlée ou de récidive dans les 5 jours **(B1)**.
- ***Le TIPS de sauvetage peut être futile*** chez les patients avec Child-Pugh ≥ C14 ou un MELD > 30 et des lactates > 12 mmol/l sauf si une greffe est prévue à court terme **(B1)**
- ***Le TIPS peut être associé à une embolisation de varices ectopiques,*** notamment si le flux porte est encore dévié dans les collatérales. L'embolisation pourrait réduire le risque d'encéphalopathie mais le bénéfice sur la mortalité et la récidive hémorragique n'est pas démontré.
- ***Le TIPS est le traitement de choix en cas d'hémorragie récidivante malgré BBNCS et ligatures*** **(B1)**.
- ***Un TIPS doit être envisagé en cas d'hémorragie de gastropathie d'HTP*** réfractaire aux BBNCS **(A1)** et aux traitements endoscopiques, mais pas en cas de GAVE **(C1)**.
- ***L'objectif de pression post TIPS en cas d'hémorragie*** est un gradient < 12mmHg **(A1)** ou la réduction du gradient de 50% par rapport à la baseline **(B2)**. La mesure doit se faire entre le tronc porte et la veine cave inférieure **(B1)**.
- ***Bien que le TIPS améliore l'état nutritionnel,*** la présence d'une sarcopénie avant la pose de TIPS augmente le risque d'encéphalopathie hépatique et ralentit la résolution de l'ascite. L'indication doit donc être prudente.

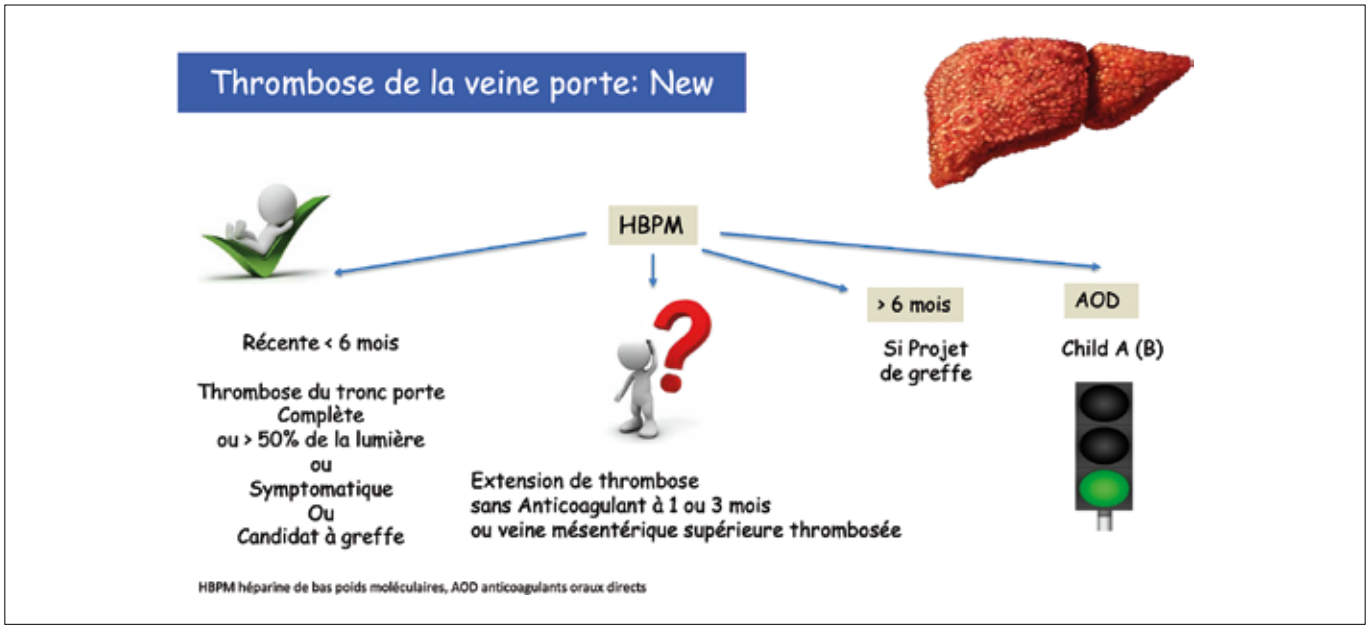
Risque chirurgical

- En cas de cirrhose, une HTPCS majore le risque de décompensation et de mortalité post résection hépatique d'un CHC **(A1)**.
- Un gradient ≥ 16 mmHg est associé à un risque de mortalité élevé après chirurgie abdominale non hépatique **(C1)** mais Baveno VII ne recommande pas de réaliser systématiquement un TIPS préopératoire pour autant car cela ne réduit pas la mortalité post opératoire. Une étude récente suggère que dans la cirrhose, le fait d'avoir un TIPS réduirait le risque de défaillance multiviscérale et de décompensation de la maladie hépatique en particulier en cas de chirurgie viscérale chez les patients ayant un score pronostique CLIF-C AD > 45[9]. Cependant dans cette étude le TIPS n'avait pas été posé préventivement en préopératoire. La décision doit prendre en considération plusieurs facteurs : le type de chirurgie, les comorbidités, la fonction hépatique et autant que possible le gradient de pression porto-cave. En cas d'hypertension portale non cirrhotique le TIPS préopératoire ne semble pas associé à une meilleure évolution post opératoire[10].

Thrombose veineuse portale récente sur cirrhose (annexe 8)

- En cas de cirrhose les anticoagulants sont indiqués en cas de thrombose non tumorale du tronc porte récente (< 6 mois), complète ou partielle > 50%, en cas de thrombose du tronc porte symptomatique et chez les candidats à la transplantation **(C2)**.
- Les anticoagulants sont à discuter lorsque la thrombose du tronc porte touchant initialement < 50% de la lumière, s'étend dans les 3 mois en l'absence d'anticoagulants ou si elle s'étend d'emblée à la veine mésentérique supérieure **(C2)**.

Annexe 8 : Thrombose de la veine porte et cirrhose



- La poursuite des anticoagulants au-delà de 6 mois est indiquée si une transplantation est envisagée, sinon à discuter **(C1)**.
- Chez les patients dont les plaquettes sont < 50 G/L, les anticoagulants sont à discuter au cas par cas en raison du risque hémorragique **(C2)**.
- En l'absence de recanalisation un TIPS est à envisager notamment s'il existe une indication à une transplantation pour protéger le réseau veineux d'une extension afin de ne pas compromettre les anastomoses futures **(C2)**.
- En cas de cirrhose, une HBPM est préférée au début du traitement, relayée par un AVK (mais le TP et l'INR sont difficiles à interpréter) ou un AOD **(C1)**. Les AOD peuvent être prescrits en relais des HBPM chez les malades Child-Pugh A et prudemment chez malades Child-Pugh B **(B2)**, mais ne sont pas recommandés chez les malades Child-Pugh C ni chez ceux dont la clearance de la créatinine est < 30 ml/min **(C2)**.
- Il n'a pas été précisé comme cela a été fait dans l'HTP non cirrhotique (cf ci-dessous) si les ligatures peuvent se faire sans arrêter les antivitamines K (AVK), sans doute car le risque thrombotique est moindre à arrêter les anticoagulants dans le contexte de cirrhose. En effet l'indication des AVK est plus souvent une arythmie qu'un état prothrombotique sous-jacent qu'il n'est pas indiqué de dépister systématiquement dans ce contexte. Cependant, il existe des données publiées rassurantes sur la ligature sous AVK et HBPM dans le contexte de cirrhose. Il faut vérifier au préalable l'absence de surdosage en dosant l'INR. Il n'y a pas de données concernant les ligatures sous AOD.

Autres traitements d'intérêt

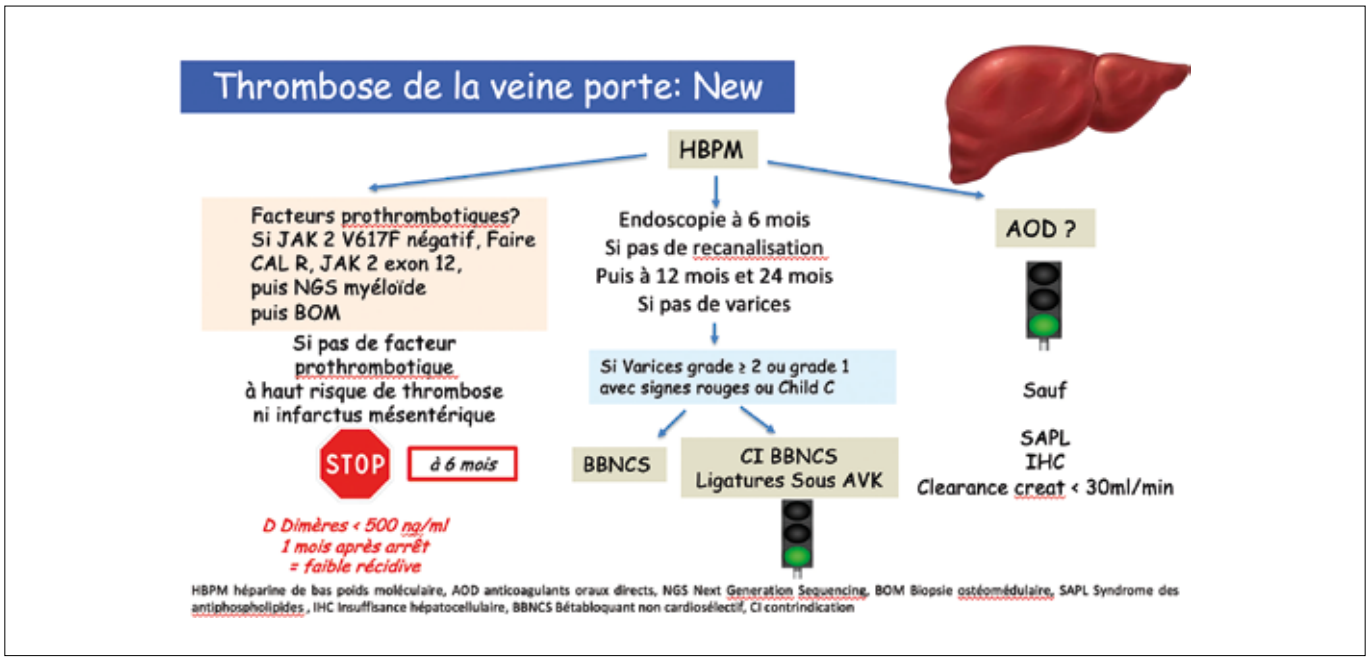
- **L'aspirine** n'est pas contre-indiqué en cas de cirrhose **(B2)**. Il pourrait réduire le risque de CHC, de complications et améliorer la survie.
- **Les statines** peuvent être prescrites en cas de cirrhose, à ½ dose chez les Child-Pugh B/C (simvastatine 20mg/j maximum) **(A1)**. Elles pourraient réduire l'HTP et améliorer la survie **(B1)**. Il y a moins de données chez le patient Child-Pugh C **(D1)**.
- **L'albumine** à court terme est indiquée en cas d'infection d'ascite **(A1)**, d'insuffisance rénale aiguë > stade 1A **(C1)**, de ponction d'ascite de grand volume **(A1)**, et de syndrome hépato-rénal, associée à la terlipressine **(B1)**. L'albumine au long cours ne peut pas encore être recommandée malgré les données qui suggèrent qu'elle pourrait réduire les complications de la cirrhose et améliorer la survie sans transplantation **(B2)**.
- **Les antibiotiques** sont indiqués en cas d'hémorragie gastro-intestinale (ceftriaxone 1g/j par voie intraveineuse), et chez les malades Child-Pugh C en prévention primaire de l'infection du liquide d'ascite lorsque les protides dans l'ascite sont < 15g/l **(B1)** et en prévention secondaire **(A1)** (cf recommandations du Club pour l'Etude de l'Hypertension Portale sur les « Alternatives à la noroxine pour la prévention de l'infection spontanée du liquide d'ascite chez les malades atteints de cirrhose » en accès libre sur le site du club : https://clubfrancophone-hypertensionportale.fr).
- **La rifaximine** n'est indiquée qu'en prévention secondaire de l'encéphalopathie hépatique **(A1)** et en prévention primaire post TIPS seulement en cas d'antécédents d'encéphalopathie hépatique **(B2)**. A noter qu'une étude randomisée a également montré que la rifaximine instaurée 14 jours avant la pose d'un TIPS prévenait le premier épisode d'encéphalopathie mais ce schéma n'a pas été retenu dans Baveno VII[11]. La rifaximine n'est pas indiquée en prévention de l'infection du liquide d'ascite **(C1)**. L'étude française ProPILA-RIFAX actuellement en cours a pour objectif principal de déterminer si la rifaximine améliore le pronostic des patients ayant un taux de protides dans l'ascite < 15g/l.
- **L'évaluation nutritionnelle et l'activité physique** sont à promouvoir chez tous les patients cirrhotiques car la malnutrition est un facteur de risque de complications et de mortalité chez ces patients **(B1)**. La réalimentation par voie orale doit être débutée dès que possible en cas d'hémorragie par rupture de varices **(D2)**.

En l'absence d'HCAc et de cirrhose

Thrombose veineuse portale récente (< 6 mois) et cavernome porte sans cirrhose (annexes 9 et 10)

- Le diagnostic repose sur l'échographie doppler en 1ère intention et est confirmé par une imagerie injectée 4 temps. Les arguments pour une TVP récente sont la douleur, la fièvre, des nausées/vomissements, un thrombus hyperdense sur l'imagerie injectée. Un cavernome est généralement considéré comme une TVP chronique, mais peut s'installer rapidement en moins d'un mois.
- Après avoir recherché tous les facteurs prothrombotiques connus (**annexe 8**) **(A1)**, lorsque la mutation JAK 2 V617F est négative, il faut systématiquement rechercher les autres mutations responsables de syndrome myéloprolifératif telle que la mutation de la calréticuline, et de l'exon 12 du gène JAK 2 (quelle que soit la taille de la rate et le taux de plaquettes) puis faire une recherche de variants occultes impliqués dans la survenue de syndrome myéloprolifératifs en « next generation sequencing » (NGS) **(A1)**. Ces variants ont été mis en évidence chez 40% des patients ayant une thrombose idiopathique ou secondaire à une cause locale et ont un caractère pronostique.
- La biopsie ostéomédullaire se discute en dernier recours, indépendamment de la numération formule sanguine et du taux de plaquettes, en particulier en l'absence de mise en évidence d'un facteur prothrombotique à haut risque de thrombose **(B2)**.
- Il faut rechercher des arguments pour une maladie vasculaire du foie **(D1)**.
- Les HBPM doivent être débutées au diagnostic à dose curative **(B1)** et peuvent être relayées par les AVK **(B1)** ou les AOD en l'absence de syndrome des antiphospholipides si les fonctions hépatique et rénale sont conservées (clearance de la créatinine > 30 ml/min) **(C2)**. En l'absence

Annexe 9 : Thrombose de la veine porte sans cirrhose



Annexe 10 : Facteurs prothrombotiques à rechercher en cas de thrombose veineuse portale non cirrhotique d'après Plessier *et al*[11]

Facteurs prothrombotiques majeurs à haut risque de thrombose	Facteurs prothrombotiques mineurs à faible risque thrombotique
- ATCD personnel ou familial du premier degré de thrombose veineuse non provoquée - Facteurs prothrombotiques sanguins héréditaires ou acquis (mutations homozygotes ou hétérozygote composite G20210A du facteur II ou G1691A du facteur V Leiden, déficit familial héréditaire en protéine S, C ou antithrombine III, syndrome myéloprolifératif, syndrome des antiphospholipides) - Grossesse et jusqu'à 6 semaines du post partum - Hémoglobinurie nocturne paroxystique - Maladie de Behcet - Cancer évolutif	- Mutations hétérozygotes G20210A du facteur II ou G1691A du facteur V Leiden - Déficit isolé en protéine S, C ou antithrombine III, mais d'origine héréditaire non démontré - Hyperhomocystéinémie - Contraception orale oestroprogestative

de données de sécurité suffisantes, les AOD ne sont pas recommandés en cas de thrombose des veines sus hépatiques (syndrome de Budd-Chiari) associée.

- Une imagerie injectée 4 temps est recommandée à 6 mois **(C1)**.
- En l'absence de recanalisation à 6 mois une endoscopie doit être réalisée (B1) et une prophylaxie primaire par BBNCS ou ligatures doit être débutée en présence de varices à haut risque hémorragique selon les recommandations de Baveno VI **(C2)**. En l'absence de varice oesogastrique, l'endoscopie doit être renouvelée à 1 an puis tous les 2 ans **(B1)**. En prévention secondaire BBNCS et ligatures doivent être associés **(D1)**.
- Les ligatures peuvent être réalisées sans arrêter les AVK au vu du risque thrombotique lié au switch AVK/HBPM dans ce contexte où il existe souvent un facteur prothrombotique **(C2)**. Il faut vérifier au préalable l'absence de surdosage en dosant l'INR. En revanche il n'y a pas de données de sécurité en ce qui concerne les AOD.
- L'arrêt des anticoagulants peut être envisagé après 6 mois en cas de TVP sans facteur majeur prothrombotique à haut risque de thrombose et sans infarctus mésentérique **(B2)**. Un dosage des D Dimères < 500 ng/ml à un mois de l'arrêt des anticoagulants est associé à un faible risque de récidive[12]. **(C2)**. Une étude récente montre qu'un taux de facteur VIII > 150 UI/ml au diagnostic de TVP est associé à un risque de récidive accru[13].

Maladie vasculaire portosinusoïdale (MVPS) (annexes 11, 12 et 13)

Le terme anglais Portosinusoïdal Vascular Disease a été révisé pour celui de Portosinusoïdal Vascular Disorder, mais

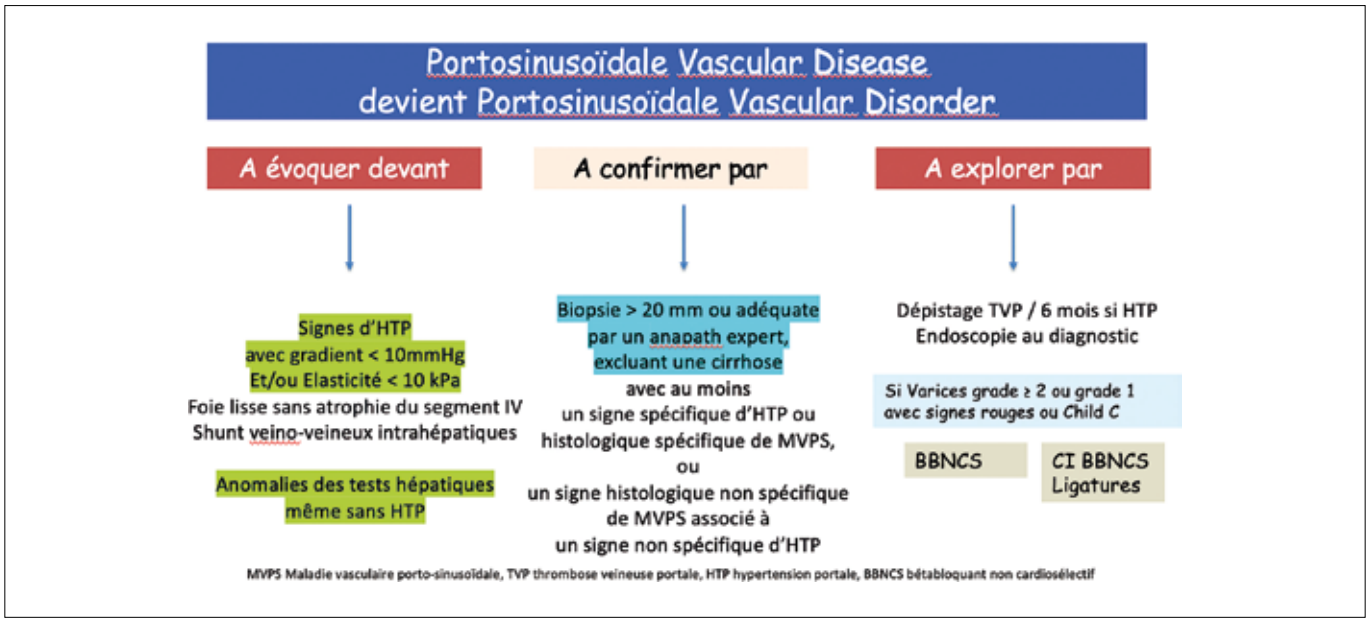
Annexe 11 : Critères du « Vascular Liver Diseases Group » pour le diagnostic de Maladies vasculaires portosinusoïdales (MVPS)

	Signes d'hypertension portale (HTP)	Lésions histologiques en faveur de MVPS selon un anatomopathologiste expert
Spécifiques	- Varices oesophagiennes, gastriques ou ectopiques - Hémorragie liée à l'HTP - Réseaux collatéraux à l'imagerie	- Veinopathie portale oblitérante (épaississement vasculaire pariétal, occlusion de la lumière, disparition des veines portales) - Hyperplasie nodulaire régénérative - Fibrose septale incomplète (ou cirrhose septale incomplète) ; évaluable seulement sur explant
Non spécifiques	- Ascite - Plaquettes < 150 000/mm^3 - Rate ≥ 13 cm dans plus grand axe	- Anomalies portales (multiplication, dilatations artérielles, réseau vasculaire périportal, vaisseaux aberrants) - Modification de l'architecture : distribution irrégulière du réseau porte et des veines centro-lobulaires - Dilatation sinusoïdale non zonale - Fibrose périsinusoïdale modérée

Annexe 12 : Pathologies associées aux Maladies vasculaires portosinusoïdales (MVPS)

Type	États spécifiques
Maladies du sang	Anémie aplasique, Syndrome myéloprolifératif, Lymphome de Hodgkin, myélome multiple, Waldenström
États prothrombotiques	Déficit en protéine C ou S, mutations des facteur II ou V, Syndrome des antiphospholipides, déficit en ADAMTS 13
Pathologies dysimmunitaires	- Déficit commun immunitaire variable (hypogamma globulinémie quelle que soit la cause, défaut de production d'anticorps après immunisation, susceptibilité aux infections) - Hépatite autoimmune - Lupus - Sclérodermie - Polyarthrite rhumatoïde - Virus d'immunodéficience humaine (VIH) - Maladie coeliaque - Maladies inflammatoires de l'intestin
Infections	Infections gastrointestinales répétées
Médicaments	Didanosine, Azathioprine, 6-Thioguanine, Oxaliplatine
Génétiques	Syndrome de Turner, Syndrome d'Adams-Oliver, Mutations TERT, mucoviscidose, cas familiaux

Annexe 13 : Maladies vasculaires portosinusoïdales (MVPS)



la traduction française reste Maladie vasculaire portosinusoïdale (MVPS). La MVPS est un spectre anatomo-clinique qui regroupe la fibrose portale non cirrhotique, l'HTP idiopathique ou HTP intra-hépatique non cirrhotique, l'hyperplasie nodulaire régénérative, la veinopathie portale oblitérante, la sclérose hépatoportale et la cirrhose septale incomplète.

Elle doit être évoquée en cas de signes d'HTP cliniques ou radiologiques lorsque le gradient est < 10 mmHg ou l'élasticité est < 10 kPa, que la surface du foie est régulière sans atrophie du segment IV, s'il existe des shunts veino-veineux intrahépatiques, et devant des anomalies des tests hépatiques même sans signes d'HTP. **(B1)**

Le diagnostic nécessite une biopsie de foie > 20 mm ou considérée comme adéquate par un anatomopathologiste expert **(C1)**, excluant une cirrhose **(B1)** avec au moins un signe spécifique d'HTP ou histologique spécifique de MVPS, ou un signe non spécifique histologique associé à un signe non spécifique d'HTP (**annexe 10**) **(C2)**. Les étiologies connues à rechercher sont résumées **annexe 11 (D2)**.

L'endoscopie est indiquée au diagnostic **(C1)** car les critères non invasifs de Baveno VI de la cirrhose ne peuvent s'appliquer pour dépister les varices **(B1)**. En revanche ils s'appliquent pour les indications de prophylaxie primaire ou secondaire **(D2)**.

Une TVP doit être recherchée tous les 6 mois par échographie doppler chez les patients qui ont une HTP **(C1)**, et une imagerie injectée 4 temps en cas de douleur abdominale **(B1)**.

Conclusion

De ces nouvelles recommandations de BAVENO VII, on retiendra particulièrement :

- L'importance de l'élastométrie mesurée par élastographie impulsionnelle (FibroScan®) dont les valeurs diagnostique et pronostique sont confirmées dans l'HTPCS.
- Les risques d'HTPCS, de décompensation et de décès lié au foie présents dès le stade d'HCAc tel que défini dans Baveno VI, tenant compte de l'existence ou non d'une maladie hépatique chronique active ou non contrôlée.
- La possibilité de réduire davantage les indications de l'endoscopie de dépistage au-delà de ce qui était préconisé dans Baveno VI.
- L'indication systématique de BBNCS en cas d'HTPCS sur HCAc ou cirrhose compensée même en l'absence de varices à risque hémorragique dans le but de prévenir la première décompensation, avec une priorisation du carvedilol.
- L'élargissement des indications du TIPS de l'ascite réfractaire à l'ascite récidivante à partir de seulement 3 grandes ponctions sur un an.
- Des directives précises sur la recherche étiologique et la gestion des anticoagulants dans la thrombose porte.
- Un développement important des connaissances de la maladie vasculaire porto-sinusoïdale.

Plusieurs questions du quotidien restent à trancher dans 5 ans par Baveno VIII comme :

- La place du TIPS avant chirurgie abdominale en cas d'HTPCS.
- La place des tests non invasifs biologiques dans l'algorithme de décision thérapeutique en alternative à l'élastométrie.
- Les indications de la rifaxime en prévention de l'encéphalopathie hépatique dans le TIPS programmé et dans l'infection du liquide d'ascite.
- Les indications des perfusions d'albumine au long cours.
- La prise en charge de l'HTP en cas de carcinome hépatocellulaire et réciproquement.

Références

1. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. Baveno VII. Faculty.J Hepatol. 2022 Apr;76(4):959-74. Baveno VII-Renewing consensus in portal hypertension.
2. Shen Y, Wu SD, Ling Wu L, *et al*. The prognostic role of liver stiffness in patients with chronic liver disease: a systematic review and dose–response meta-analysis. Hepatol International. 2019 Jul:1-13.
3. Pons M, Augustin S, Scheiner B, *et al*. Noninvasive Diagnosis of Portal Hypertension in Patients With Compensated Advanced Chronic Liver Disease. Am J Gastroenterol. 2021 Apr;116(4):723-32.
4. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, *et al*. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Lancet. 2019 Apr 20;393(10181):1597-608.
5. Villanueva C, Torres F, Sarin SK, *et al*. Carvedilol reduces the risk of decompensation and mortality in patients with compensated cirrhosis in a competing-risk meta-analysis. J Hepatol 2022 May 31:S0168-8278(22)00336-1.
6. Jachs M, Hartl L, Simbrunner B, *et al*. Carvedilol Achieves Higher Hemodynamic Response and Lower Rebleeding Rates Than Propranolol in Secondary Prophylaxis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2022 Jul 14;S1542-3565(22)00642-5.
7. Tellez L, Ibanez-Samaniego L, Perez del Villar C, *et al*. Non-selective beta-blockers impair global circulatory homeostasis and renal function in cirrhotic patients with refractory ascites. J Hepatol. 2020 Dec;73(6):1404-14.
8. Larrue H, Olivas P, Lv Y, *et al*. Covered TIPS reduces the risk of further decompensation: results from an individual patient data meta-analysis of 3924 patients with cirrhosis. *J Hepatol vol.77 (S1) S630, 2022*.
9. Chang J, Höfer P, Böhling N, *et al*. Preoperative TIPS prevents the development of postoperative acute-on-chronic liver failure in patients with high CLIF-C AD score. JHEP resp. 2022 Jan 21;4(3):100442.
10. Elkrief L, Ferrusquia-Acosta J, Payancé A, *et al*. Abdominal Surgery in Patients With Idiopathic Noncirrhotic Portal Hypertension: A Multicenter Retrospective Study. Hepatology. 2019 Sep;70(3):911-24.
11. Bureau C, Thabut D, Jezequel C, *et al*. The use of rifaximine in the prevention of overt hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Ann Intern Med. 2021May;174(5):633-40.
12. Plessier A, Goria O, Cervoni JP, *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 Suppl 2021;75: S197.
13. Baiges A, Procopet B, Silva-Junior G, *et al*. Incidence and factors predictive of recurrent thrombosis in patients with non-cirrhotic portal vein thrombosis. J Hepatol. 2022 Sep 1;S0168-8278(22)03054-9.

Remerciements

Pr Thông Dao pour relecture critique

ABRÉVIATIONS

AOD : Anticoagulant oraux direct

AVK : Antivitamine K

BBNCS : Bétabloquant non cardiosélectif

CHC : Carcinome hépatocellulaire

GAVE : Gastric antral vascular ectasia

HTP : Hypertension portale

HTPCS : Hypertension portale cliniquement significative

HCAc : Hépatopathie chronique avancée compensée

NASH : Non-Alcoholic Steato-Hepatitis

MVPS : Maladie Vasculaire Porto-Sinusoïdale

TIPS : Transjugular intrahepatic porto-systemic shunt

TVP : Thrombose veineuse portale

5

Les cinq points forts

- L'hypertension portale (HTP) cliniquement significative se caractérise par la présence d'au moins un des critères suivants : une ascite y compris uniquement radiologique, une circulation collatérale, une mesure de l'élasticité ≥ 25 kPa (hors obésité), la présence de varices oesogastriques quel que soit le grade et le Child-Pugh, ou un gradient d'HTP ≥ 10mmHg.
- Une mesure de l'élasticité ≤ 15 kPa avec un taux de plaquettes ≥ 150 000 mm3 permet d'exclure une HTP cliniquement significative.
- Les béta-bloquants non cardio-sélectifs sont indiqués chez les patients compensés avec HTP cliniquement significative pour prévenir la survenue d'une décompensation, et chez ceux ayant une ascite clinique pour prévenir une hémorragie en cas de varices quelle que soit leur grade. Le carvedilol est plus efficace que le propranolol ou le nadolol.
- En cas de cirrhose, les anticoagulants sont indiqués si thrombose du tronc porte non tumorale datant de moins de 6 mois complète ou partielle (> 50%) ou en cas de thrombose symptomatique ou chez les candidats à la transplantation hépatique.
- Les anticoagulants oraux directs peuvent être prescrits chez les patients atteints de cirrhose Child-Pugh A ou avec prudence pour le Child-Pugh B.

Prise en charge de l'endobrachyœsophage : recommandations américaines

Emmanuel CORON

Service de Gastroentérologie et Hépatologie, Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), rue Gabrielle Perret-Gentil 4, 1211, Genève 1205, Suisse
Institut des Maladies de l'Appareil Digestif (IMAD) Service de Gastroentérologie et Hépatologie, Faculté de Médecine et Centre Hospitalier Universitaire, 1 rue Gaston Veil, 44000 Nantes, France

coronemmanuel1@gmail.com

LIEN D'INTÉRÊT

Aucun en lien avec cette présentation

MOTS-CLÉS

Endobrachyœsophage ; Dysplasie ; Surveillance

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

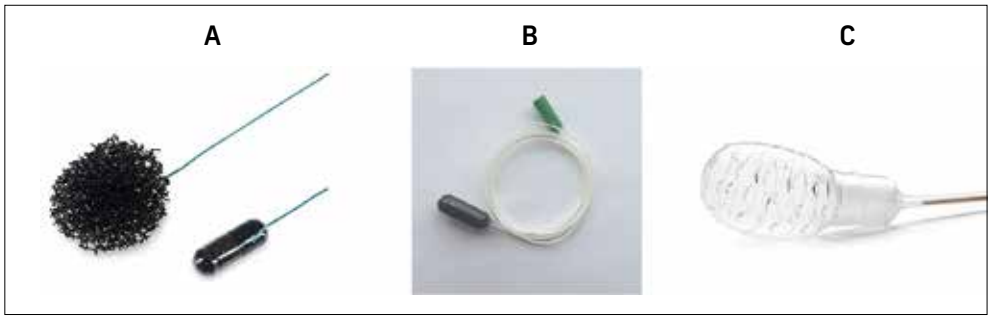
Le dépistage de l'endobrachyœsophage (EBO) est un enjeu important à l'heure où des progrès technologiques récents ont multiplié les options de détection des lésions cancéreuses précoces et d'éradication de l'EBO. Le but final est de diminuer la morbidité et la mortalité liées à cette maladie. Rajoutons également que l'on peut s'attendre encore à une forte progression des adénocarcinomes sur EBO liées à l'augmentation de l'obésité et aux modifications des habitudes de vie dans les décennies à venir. Cependant, à l'heure actuelle, moins de 20 % des patients ayant un adénocarcinome de l'œsophage ont un antécédent connu d'EBO, suggérant que le dépistage selon les modalités habituelles est largement insuffisant (1). Dès lors, la société américaine de gastroentérologie [American Gastroenterology Association (AGA)] vient d'émettre de nouvelles recommandations pour refondre les modalités de dépistage et de surveillance de l'EBO en y intégrant les innovations récentes (2). Le but de ce texte est de présenter ces recommandations au public des gastroentérologues français et de les discuter.

Dépistage de l'EBO

Conseil pratique 1 : *Le dépistage de l'EBO devrait être envisagé chez les sujets ayant au moins 3 facteurs de risque parmi les suivants: 1) sexe masculin, 2) caucasien, 3) de plus de 50 ans, 4) avec antécédents personnels de reflux gastro-œsophagien (RGO) chronique, de tabagisme, d'obésité, ou familiaux d'EBO ou d'adénocarcinome œsophagien.*

La plupart des guidelines actuelles recommandent un dépistage des « sujets à risque » d'EBO, ce qui est assez flou. Cette nouvelle recommendation a le mérite d'être beaucoup plus précise, mais s'adresse finalement à une partie très importante de la population générale. Le rationnel est basé sur une méta-analyse suggérant que la prévalence de l'EBO est estimée à 3 % de la population générale américaine, et que cette prévalence augmente pour chaque facteur de risque additionnel (3). Ainsi, la prévalence peut atteindre 24 % chez les sujets ayant une RGO chronique et un antécédent familial d'EBO. Il est important de rappeler que le RGO est absent dans plus de 50 % des cas chez les patients ayant un diagnostic récent d'adénocarcinome œsophagien comme cela a été montré dans des cohortes américaines et britanniques où 86,5 % et 61,4 % des patients, respectivement, n'avaient pas de RGO et n'avaient donc pas eu de dépistage (4,5). Le pari de cette nouvelle recommandation est donc d'élargir consi-

Figure 1 : Nouveaux outils de détection non endoscopique de l'endobrachyoesophage (EBO)



(A) Cytosponge (Medtronic). (B) EsophaCap (Capnostics). (C) EsoCheck (Lucid Diagnostics). Les deux premiers se présentent sous la forme d'une capsule ingestible qui libère une éponge abrasive alors que le troisième se présente sous la forme d'un ballon qui se gonfle dans l'oesophage. Le principe commun de ces 3 systèmes est de permettre l'obtention de microbiopsies capables de faire le diagnostic d'EBO sans recourir à une endoscopie ni à une anesthésie, et donc d'être réalisables chez le médecin généraliste.

dérablement la possibilité d'offrir un dépistage à des patients asymptomatiques. Il restera à évaluer par de nouvelles études la rentabilité, l'innocuité et le coût de cette nouvelle approche.

Conseil pratique 2 : *L'utilisation d'outils non endoscopiques permettant la collecte de tissu œsophagien est une option à considérer pour le dépistage de l'EBO.*

Bien que l'endoscopie œsogastroduodénale (EOGD) avec biopsies reste le gold standard pour le diagnostic d'EBO, il y a un besoin significatif de méthodes alternatives mini-invasives et coût-efficaces. En plus de celles-ci, l'AGA propose de développer la réalisation d'endoscopie par voie nasale sans sédation. Soulignons que cette approche est déjà largement utilisée dans nombre de centres français, notamment dans le secteur public en raison de la carence de créneaux d'anesthésie. Elle est probablement la plus simple et la moins « transgressive » à proposer, avec d'excellents résultats en termes de tolérance et de rentabilité diagnostique. Elle nécessite cependant la mise à disposition de temps de gastroentérologue et d'infirmier(e) d'endoscopie limitant sa diffusion à l'échelle de la population dans un contexte de démographie médicale défavorable pour la spécialité dans les années à venir...

L'AGA propose également l'utilisation d'outils tels que le Cytosponge (Medtronic), l'EsophaCap (Capnostics) et l'EsoCheck (Lucid Diagnostics) (**figure 1**) qui permettent la collecte de tissu œsophagien avec des profils de bonne tolérance, sécurité d'emploi, et sensibilité sans recours à l'endoscopie standard. Ces outils doivent néanmoins faire l'objet d'une réflexion plus aboutie pour la sélection des patients et les moyens utilisés pour leur utilisation. Ils ne sont pas encore commercialisés en France à l'heure où nous écrivons ces lignes.

Exploration endoscopique de l'EBO

Conseil pratique 3 : *Le dépistage et la surveillance endoscopique de l'EBO doivent se faire avec des endoscopes haute-résolution à la fois en lumière blanche et avec de la chromoendoscopie virtuelle, en passant un temps suffisant pour l'inspection de l'EBO.*

Le but du dépistage et de la surveillance de l'EBO est la détection des lésions dysplasiques et de l'adénocarcinome superficiel. L'utilisation de la chromoendoscopie virtuelle a été démontrée comme plus efficace que l'examen en lumière blanche seule pour la détection de ces lésions (risque relatif 1,44). La chromoendoscopie virtuelle est disponible sur tous les systèmes d'endoscopie actuellement commercialisés, et permet une inspection homogène de la muqueuse œsophagienne par rapport à une chromoscopie à base de colorants réels sans matériel ni coût additionnels. La technique de narrow band imaging (NBI) est la mieux validée mais les résultats semblent transposables aux autres techniques de chromoendoscopie virtuelle (6). Toutes ces techniques permettent non seulement l'analyse de la micro-architecture muqueuse (pit-pattern) mais également celle des micro-vaisseaux qui sont un élément important de la sémiologie des lésions précancéreuses et cancéreuses, par rapport à la chromoscopie par colorants réels. Elles doivent faire l'objet de modules d'enseignement et d'entrainement pour faciliter leur apprentissage (7).

Bien que l'AGA ne se prononce pas sur le temps exact à passer pour examiner un EBO, l'European Society for Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) propose un temps minimal de 7 minutes pour la réalisation d'une EOGD et de 1 minute par centimètre d'EBO circonférentiel pour mieux détecter les lésions superficielles (8). Ceci est lié au fait qu'un certain nombre de lésions dysplasiques voire cancéreuses semblent négligées par les endoscopistes en raison d'une méconnaissance de leur sémiologie fine et d'un temps d'inspection trop court. Par exemple, plusieurs méta-analyses et études de cohorte montrent qu'une proportion importante de zones de dysplasie de haut grade et d'adénocarcinome superficiel (DHG/Ca) ont été manquées lors de la première année de surveillance de l'EBO (9,10). Pour limiter ce risque, un groupe d'experts internationaux a proposé une approche en 10 étapes (**tableau 1**).

Conseil pratique 4 : *Le dépistage et la surveillance endoscopique de l'EBO doivent décrire précisément la hauteur de l'EBO en utilisant la classification de Prague* (**figure 2**) *ainsi que la localisation et l'aspect des lésions éventuelles (nodules, ulcérations*).

Ce paragraphe appelle peu de commentaires, puisque la classification de Prague est maintenant largement diffusée et a fait les preuves de sa robustesse pour homogénéiser la description de l'EBO. En revanche, la description (et la photodocumentation) des lésions visibles reste un enjeu majeur.

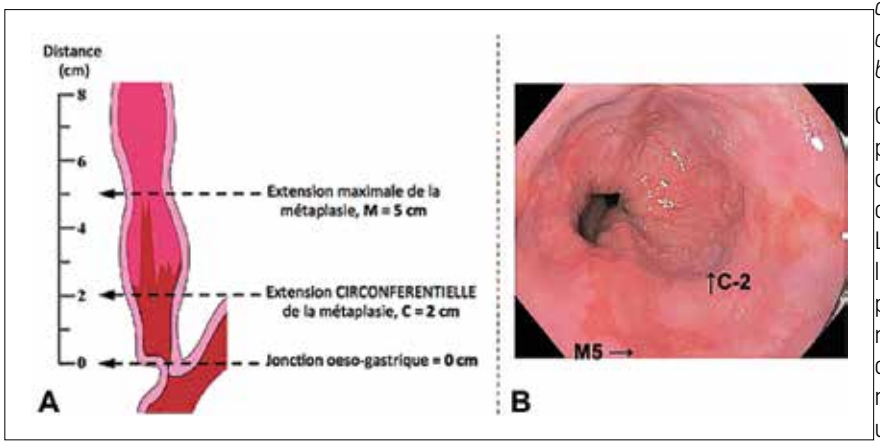
Conseil pratique 5 : *Les techniques d'imagerie avancées peuvent être utilisées en complément de la lumière blanche et de la chromoscopie pour améliorer la détection de la dysplasie.*

Le panel d'experts s'est prononcé en faveur de l'utilisation de ces technologies, parmi lesquelles on peut citer l'endo-

Tableau 1 : Étapes essentielles pour l'analyse d'un endobrachyœsophage (EBO)

Approche	Rationnel
• Identifier les repères essentiels, notamment 1) la pince diaphragmatique, 2) le sommet des plis gastriques et 3) la ligne Z	Évaluer la nécessité ou non des examens ultérieurs
• Considérer l'utilisation d'un capuchon transparent distal, notamment chez les patients ayant un antécédent de dysplasie au sein de l'EBO	Faciliter l'inspection
• Laver la muqueuse avec une pompe de lavage et aspirer le liquide avec précaution pour éviter les artefacts	Limiter la présence de mucus et éviter les micro-traumatismes muqueux
• Insuffler et exsuffler	Aider à la détection de lésions subtiles
• Passer un temps suffisant pour l'examen de l'EBO et faire une rétroversion gastrique	Augmenter le pourcentage de lésions dysplasiques détectées
• Examiner l'EBO en lumière blanche	C'est la base !
• Examiner l'EBO en chromoscopie virtuelle	Caractériser la micro-architecture muqueuse et vasculaire
• Utiliser la classification de Prague pour décrire l'atteinte circonférentielle et maximale de l'EBO	Homogénéiser la description de l'EBO
• Utiliser la classification de Paris pour décrire les lésions détectées	Homogénéiser la description des lésions
• Faire le protocole de Seattle dans un œsophage partiellement exsufflé pour échantillonner l'EBO	Augmente la détection des lésions dysplasiques (notamment en dysplasie de bas grade)

Figure 2 : Classification de Prague pour décrier la hauteur et le type d'EBO



Le sommet des plis gastriques est considéré comme le niveau 0, puis l'endoscopiste décrit la hauteur d'EBO circonférentiel (A) et la hauteur maximale (B). Dans cet exemple, l'EBO est donc classé C2M5.

microscopie confocale par laser (ECL) et l'endomicroscopie volumétrique par laser (EVL). En France, seule l'ECL est commercialisée actuellement et fait d'ailleurs l'objet d'un remboursement dans cette indication (code CCAM HEQE263 : « endoscopie œsophagienne avec biopsie guidée par ECL ») ; cependant, elle reste peu utilisée en raison de la diffusion limitée du matériel et de l'apprentissage nécessaire à cette nouvelle technologie.

Pourtant, une méta-analyse de 14 études regroupant 4 047 lésions chez 789 patients avait montré une sensibilité et une spécificité per lésion de 77 % et 89 %, respectivement (11). L'EVL non encore disponible sur le plan commercial, s'avèrera probablement intéressante car elle propose à la fois la possibilité de marquer au laser les zones identifiées comme suspectes pour les relocaliser et les biopsier/réséquer, et qu'elle s'appuie sur l'intelligence artificielle pour faciliter l'interprétation des images.

Conseil pratique 6 : *L'échantillonnage du tissu au sein de l'EBO doit s'effectuer selon le protocole de Seattle (4 biopsies tous les 1-2 cm et biopsies ciblées des lésions visibles).*

Cette méthode ancienne reste recommandée par un panel récent d'experts car elle permet d'augmenter le taux de détection de la dysplasie avec un risque relatif de 2,75 (12). Le principal problème de cette méthode reste la faible adhésion des gastroentérologues puisque l'on estime, dans une méta-analyse récente portant sur 58 709 endoscopies, qu'au moins 20 % des endoscopies réalisées ne respectent pas le protocole de Seattle avec une diminution des risques de non adhésion de 31 % par 1 cm d'extension de l'EBO (13). Dès lors, très peu d'EBO longs font l'objet d'un protocole de Seattle strict, alors qu'il est démontré qu'il s'agit d'un facteur de survenue de dysplasie.

Conseil pratique 7 : *La méthode de brossage cytologique WATS-3D peut être proposée comme méthode d'échantillonnage de l'EBO (en complément du protocole de Seattle).*

Cette méthode, non commercialisée en France, permet l'analyse de véritables micro-biopsies sur de plus larges étendues d'EBO que le protocole de Seattle. Le tissu récupéré est analysé par ordinateur de manière automatique et le diagnostic est ensuite confirmé par un pathologiste. Une méta-analyse récente sur 7 études suggère une augmentation de la rentabilité de 7,2 % pour le diagnostic de dysplasie (14). De plus, cette méthode diminue la variabilité inter-observateur des pathologistes, avec un indice kappa de 0,86. Cette méthode pourrait s'avérer intéressante pour stratifier les patients à plus haut risque nécessitant une surveillance accrue, ou au contraire pour limiter la surveillance de ceux ayant un risque très faible.

Conseil pratique 8 : *Les patients ayant une œsophagite érosive peuvent faire l'objet de biopsies en cas de suspicion de dysplasie ou de dégénérescence, en insistant sur le fait qu'ils devront avoir une nouvelle endoscopie après 8 semaines d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) à double dose.*

Cette nouvelle recommandation vise à diminuer le délai de diagnostic en cas de suspicion de néoplasie associée à l'EBO, et s'appuie sur le fait que les pathologistes experts peuvent différencier l'inflammation de la « vraie » dysplasie (15). À noter que les experts rappellent que seules les œsophagites grade C et D de Los Angeles nécessitent ce contrôle endoscopique à 8 semaines, et que la cicatrisation permet de révéler un EBO sous-jacent dans environ 12 % des cas (16).

Stratification du risque de dégénérescence de l'EBO

Conseil pratique 9 : *Les outils moléculaires peuvent être utilisés pour stratifier le risque de dégénérescence chez les patients ayant un EBO non dysplasique.*

Cette recommandation n'est pas encore applicable en France où l'outil en question n'est pas commercialisé. Il s'agit du Tissue Cypher qui permet, à partir de biopsies œsophagiennes, de quantifier 9 biomarqueurs moléculaires (p53, p16, AMACR, HER2, Cytokératine 20, CD68, COX-2, HIF-1alpha, CD-45RO) en parallèle de la morphologie nucléaire et de l'architecture tissulaire. Les résultats sont rendus sous la forme d'un score numérique de 1 à 10 correspondant au risque de progression néoplasique de l'EBO. Les études ayant évalué ce dispositif sont encourageantes. Par exemple, les patients ayant un score numérique élevé ont un risque de progression vers la dysplasie de haut grade et le cancer (DHG/Ca) de 7 %, équivalent à la présence de dysplasie de bas grade (17). Cet outil pourrait notamment être utilisé pour stopper la surveillance chez les patients à bas risque, mais des études complémentaires seront encore nécessaires pour obtenir sa validation.

Conseil pratique 10 : *Les modèles prédictifs peuvent être utilisés pour identifier les patients à haut risque de dégénérescence.*

Il n'existe à ce jour qu'un seul modèle validé. Il s'agit du Score de Progression de l'Œsophage de Barrett. Ce score a été développé à partir d'une cohorte de 2 697 patients dont 154 (5,7 %) ont développé une DHG/Ca (18). Les facteurs mis en évidence pour la dégénérescence sont les suivants : présence d'une dysplasie de bas grade, âge, sexe masculin, tabagisme et longueur de l'EBO. Trois groupes ont été identifiés : très bas risque (0,13 %), risque intermédiaire (0,73 %) et haut risque (2,1 %). À noter que la présence d'une dysplasie de bas grade était, de loin, le facteur le plus significatif, ce qui confirme la nécessité d'un échantillonnage optimal par la réalisation d'un protocole de Seattle rigoureux lors de la première endoscopie de surveillance. D'autres modèles sont en cours de développement et de validation.

Importance de l'expertise dans la gestion de l'EBO

Conseil pratique 11 : *Compte-tenu de la grande variabilité inter-observateur des pathologistes, le diagnostic de dysplasie/cancer devrait être validé par une relecture de pathologiste expert.*

Cette recommandation est identique aux guidelines précédentes (notamment de l'ESGE) mais s'appuie sur des données récentes, confirmant que la relecture des lames par un pathologiste expert aboutit à une modification du diagnostic (stade de dysplasie) dans 55 % des cas (19). Dès lors, on ne peut que rappeler que toute découverte de dysplasie sur EBO doit faire l'objet d'une relecture par un pathologiste expert.

Conseil pratique 12 : *Les patients ayant un diagnostic de DHG/Ca sur EBO doivent être pris en charge par des endoscopistes experts en caractérisation optique, résection et ablation endoscopique.*

Par rapport à des non-experts, les endoscopistes experts dans la gestion des patients ayant un EBO ont des taux plus élevés de détection des lésions néoplasiques et pré-néoplasiques (20). La définition de l'expertise devrait s'appuyer sur le volume de patients pris en charge, le matériel disponible, la rigueur exercée sur les procédures concernées et la capacité à évaluer ses résultats. La recommandation reste cependant relativement floue sur les chiffres de ces différents paramètres. Rappelons que l'ESGE, quant à elle, précise qu'un endoscopiste expert est défini comme prenant en charge au moins 10 nouveaux cas par an de DHG/Ca sur EBO et doit avoir reçu un entrainement supervisé sur au moins 30 procédures de résection et 30 procédures d'ablation (radiofréquence) (21).

Suivi et surveillance de l'EBO

Conseil pratique 13 : *Les patients ayant un diagnostic d'EBO doivent prendre un traitement quotidien par IPP.*

Plusieurs études de cohorte et au moins une méta-analyse ont montré que la prise d'IPP réduit de 71 % le risque de dégénérescence de l'EBO (22). D'après l'étude AspECT, la prise d'une double dose ralentirait significativement le risque de survenue de DHG/Ca, voire la mortalité par rapport à une simple dose (23). Néanmoins, compte-tenu de l'insuffisance de connaissance sur la carcinogenèse dans l'EBO, de l'effet relativement faible de la double dose par rapport à la simple dose et des multiples biais de cette étude, le panel d'experts chargé de ces nouvelles recommandations a préféré opter pour une recommandation « sage ». Cette recommandation est donc : simple dose quotidienne d'IPP *a minima*, tout en sachant que la double dose peut être proposée en cas de contrôle symptomatique insuffisant ou en complément du traitement endoscopique afin d'améliorer la cicatrisation des lésions.

Conseil pratique 14 : *Les patients ayant un diagnostic d'EBO non dysplasique doivent avoir une endoscopie de surveillance tous les 3-5 ans.*

L'avantage de cette nouvelle recommandation est d'offrir une certaine souplesse afin de prendre en compte non seulement l'état de l'EBO mais aussi les comorbidités du patient, et de proposer une surveillance « à la carte ». La délivrance d'une information éclairée et la prise en compte des souhaits du patient sont également d'une grande importance. Il serait probablement également d'inscrire, à l'instar de ce qui se fait dans le colon, le projet de surveillance dans le compte-rendu d'examen.

Conseil pratique 15 : *Chez les patients ayant une surveillance après traitement de l'EBO, la réalisation de biopsies quadratiques est indispensable au niveau de la jonction œso-gastrique, du cardia, et 2 cm en amont de la néo-ligne Z en complément des biopsies ciblées sur des anomalies visibles éventuelles.*

Cette nouvelle recommandation rompt avec la recommandation précédente qui proposait des biopsies quadratiques tous les 1 cm au sein de l'ancien EBO. Elle s'appuie sur le fait que la majorité des récidives non visibles est observée au niveau de la jonction œso-gastrique alors que les récidives visibles s'observent au sein de l'œsophage tubulaire. Ce taux de récidive, après une éradication complète de l'EBO, est de l'ordre de 20 % dont 98 % peuvent être détectées si l'on adopte le nouveau protocole de biopsies proposé par cette recommandation (24-26).

En conclusion, ces nouvelles recommandations américaines ont le mérite de simplifier et clarifier certains points et de présenter les innovations qui feront prochainement partie de notre pratique clinique. De nombreuses questions restent cependant ouvertes, dont la place de l'intelligence artificielle qui devrait rapidement s'imposer comme l'un des outils majeurs d'aide au diagnostic.

Références

1. Tan MC, Mansour N, White DL, Sisson A, El-Serag HB, Thrift AP. Systematic review with meta-analysis: prevalence of prior and concurrent Barrett's oesophagus in oesophageal adenocarcinoma patients. Aliment Pharmacol Ther. 2020 Jul;52(1):20-36. doi: 10.1111/apt.15760. Epub 2020 May 26. PMID: 32452599; PMCID: PMC7293564.
2. Muthusamy VR, Wani S, Gyawali CP, Komanduri S. CGIT Barrett's Esophagus Consensus Conference Participants. AGA Clinical Practice Update on New Technology and Innovation for Surveillance and Screening in Barrett's Esophagus: Expert Review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Dec;20(12):2696-706.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2022.06.003. Epub 2022 Jul 3. PMID: 35788412.
3. Qumseya BJ, Bukannan A, Gendy S, *et al.* Systematic review and meta-analysis of prevalence and risk factors for Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc. 2019 Nov;90(5):707-17.e1. doi: 10.1016/j.gie.2019.05.030. Epub 2019 May 29. PMID: 31152737.
4. Sawas T, Zamani SA, Killcoyne S, *et al.* Limitations of Heartburn and Other Societies' Criteria in Barrett's Screening for Detecting De Novo Esophageal Adenocarcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Aug;20(8):1709-18. doi: 10.1016/j.cgh.2021.10.039. Epub 2021 Oct 29. PMID: 34757196.
5. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, *et al.* British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. Gut. 2014 Jan;63(1):7-42. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305372. Epub 2013 Oct 28. PMID: 24165758.
6. de Groof AJ, Fockens KN, Struyvenberg MR, *et al.* Blue-light imaging and linked-color imaging improve visualization of Barrett's neoplasia by nonexpert endoscopists. Gastrointest Endosc. 2020 May;91(5):1050-7. doi: 10.1016/j.gie.2019.12.037. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31904377.
7. Dekker E, Houwen BBSL, Puig I, *et al.* Curriculum for optical diagnosis training in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. Endoscopy. 2020 Oct;52(10):899-923. doi: 10.1055/a-1231-5123. Epub 2020 Sep 3. Erratum in: Endoscopy. 2020 Oct;52(10):C10. PMID: 32882737.
8. Bisschops R, Areia M, Coron E, *et al.* Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: A European Society of Gastrointestinal Endoscopy quality improvement initiative. United European Gastroenterol J. 2016 Oct;4(5):629-56. doi: 10.1177/2050640616664843. Epub 2016 Aug 21. PMID: 27733906; PMCID: PMC5042313.
9. Sawas T, Majzoub AM, Haddad J, *et al.* Post-Endoscopy Esophageal Adenocarcinoma Consensus Panel. Magnitude and Time-Trend Analysis of Postendoscopy Esophageal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Feb;20(2):e31-e50. doi: 10.1016/j.cgh.2021.04.032. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33901662.
10. Vajravelu RK, Kolb JM, Thanawala SU, *et al.* Characterization of Prevalent, Post-Endoscopy, and Incident Esophageal Cancer in the United States: A Large Retrospective Cohort Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Aug;20(8):1739-47. doi: 10.1016/j.cgh.2021.02.005. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33549872; PMCID: PMC8895727.
11. Xiong YQ, Ma SJ, Hu HY, *et al.* Comparison of narrow-band imaging and confocal laser endomicroscopy for the detection of neoplasia in Barrett's esophagus: A meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2018 Feb;42(1):31-9. doi: 10.1016/j.clinre.2017.05.005. Epub 2017 Dec 23. PMID: 29277482.
12. Wani S, Yadlapati R, Singh S, Sawas T, Katzka DA. Post-Endoscopy Esophageal Neoplasia Expert Consensus Panel. Post-endoscopy Esophageal Neoplasia in Barrett's Esophagus: Consensus Statements From an International Expert Panel. Gastroenterology. 2022 Feb;162(2):366-72. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.067. Epub 2021 Oct 14. PMID: 34655571; PMCID: PMC8792371.
13. Wani S, Williams JL, Komanduri S, Muthusamy VR, Shaheen NJ. Endoscopists systematically undersample patients with long-segment Barrett's esophagus: an analysis of biopsy sampling practices from a quality improvement registry. Gastrointest Endosc. 2019 Nov;90(5):732-41.e3. doi: 10.1016/j.gie.2019.04.250. Epub 2019 May 11. PMID: 31085185.
14. Codipilly DC, Krishna Chandar A, Wang KK, *et al.* Wide-area transepithelial sampling for dysplasia detection in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc. 2022 Jan;95(1):51-9.e7. doi: 10.1016/j.gie.2021.09.015. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34543648; PMCID: PMC8671247.
15. Curvers WL, ten Kate FJ, Krishnadath KK, *et al.* Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. Am J Gastroenterol. 2010 Jul;105(7):1523-30. doi: 10.1038/ajg.2010.171. Epub 2010 May 11. PMID: 20461069.
16. Rodriguez S, Mattek N, Lieberman D, Fennerty B, Eisen G. Barrett's esophagus on repeat endoscopy: should we look more than once? Am J Gastroenterol. 2008 Aug;103(8):1892-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01892.x. Epub 2008 Jun 28. PMID: 18564120; PMCID: PMC3922226.
17. Frei NF, Konte K, Bossart EA, *et al.* Independent Validation of a Tissue Systems Pathology Assay to Predict Future Progression in Nondysplastic Barrett's Esophagus: A Spatial-Temporal Analysis. Clin Transl Gastroenterol. 2020 Oct;11(10):e00244. doi: 10.14309/ctg.0000000000000244. PMID: 33108124; PMCID: PMC7544172.
18. Parasa S, Vennalaganti S, Gaddam S, *et al.* Development and Validation of a Model to Determine Risk of Progression of Barrett's Esophagus to Neoplasia. Gastroenterology. 2018 Apr;154(5):1282-9.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2017.12.009. Epub 2017 Dec 19. PMID: 29273452.
19. Standards of Practice Committee, Wani S, Qumseya B, Sultan S, *et al.* Endoscopic eradication therapy for patients with Barrett's esophagus-associated dysplasia and intramucosal cancer. Gastrointest Endosc. 2018 Apr;87(4):907-931.e9. doi: 10.1016/j.gie.2017.10.011. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29397943.

20. Schölvinck DW, Van der Meulen K, Bergman JJGHM, Weusten BLAM. Detection of lesions in dysplastic Barrett's esophagus by community and expert endoscopists. Endoscopy. 2017 Feb;49(2):113-20. doi: 10.1055/s-0042-118312. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27855466.

21. Weusten B, Bisschops R, Coron E, *et al.* Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. Endoscopy. 2017 Feb;49(2):191-8. doi: 10.1055/s-0042-122140. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28122386.

22. Singh S, Garg SK, Singh PP, Iyer PG, El-Serag HB. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. Gut. 2014 Aug;63(8):1229-37. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305997. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24221456; PMCID: PMC4199831.

23. Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, *et al.* AspECT Trial Team. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. Lancet. 2018 Aug 4;392(10145):400-408. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31388-6. Epub 2018 Jul 26. Erratum in: Lancet. 2018 Dec 15;392(10164):2552. PMID: 30057104; PMCID: PMC6083438.

24. Cotton CC, Wolf WA, Pasricha S, *et al.* Recurrent intestinal metaplasia after radiofrequency ablation for Barrett's esophagus: endoscopic findings and anatomic location. Gastrointest Endosc. 2015;81(6):1362-9. doi: 10.1016/j.gie.2014.12.029. Epub 2015 Mar 24. PMID: 25817897; PMCID: PMC4439393.

25. Omar M, Thaker AM, Wani S, *et al.* Anatomic location of Barrett's esophagus recurrence after endoscopic eradication therapy: development of a simplified surveillance biopsy strategy. Gastrointest Endosc. 2019 Sep;90(3):395-403. doi: 10.1016/j.gie.2019.04.216. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31004598.

26. Sami SS, Ravindran A, Kahn A, *et al.* Timeline and location of recurrence following successful ablation in Barrett's oesophagus: an international multicentre study. Gut. 2019 Aug;68(8):1379-85. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317513. Epub 2019 Jan 11. PMID: 30635408.

ABRÉVIATIONS

EBO : Endobrachyoesophage

AGA : American Gastroenterology Association

RGO : Reflux Acide Oesophagien

EOGD : Endoscopie Oeso-Gastro-Duodénale

NBI : Narrow Band Imaging

ESGE : European Society for Gastrointestinal Endoscopy

DHG : Dysplasie de Haut Grade

Ca : cancer

ECL : Endomicroscopie confocale par laser

EVL : Endomicroscopie volumétrique par laser

IPP : pompes à protons

5

Les cinq points forts

- Le dépistage et la surveillance de l'EBO doivent se faire en lumière blanche et avec de la chromo-endoscopie virtuelle. Le temps d'inspection doit être supérieur à une minute par cm d'EBO circonférentiel.
- L'échantillonnage de l'EBO doit s'effectuer selon le protocole de Seattle avec 4 biopsies tous les 1-2 cm en plus des biopsies ciblées. L'endomicroscopie confocale par laser peut être utilisée pour guider les biopsies.
- Les patients ayant une œsophagite érosive grade C ou D de Los Angeles doivent avoir une nouvelle endoscopie après 8 semaines de traitement par IPP à double dose.
- Les patients ayant un diagnostic d'EBO non dysplasique doivent avoir une endoscopie de surveillance tous les 3-5 ans et un traitement quotidien par IPP au long cours.
- Après traitement endoscopique de l'EBO, la réalisation annuelle de biopsies en quatre quadrants est nécessaire au niveau de la jonction œso-gastrique, du cardia, et 2 cm en amont de la néo-ligne Z pour dépister les récidives.

Prévention, diagnostic et prise en charge des infections au cours des maladies inflammatoires de l'intestin : recommandations ECCO 2021

Patrick FAURE

Clinique Pasteur Toulouse - 45 Avenue Lombez - BP 27617 - 31076 Toulouse cedex 3 (France)
pfaure@clinique-pasteur.com

LIENS D'INTÉRÊT

Abbvie, Janssen, MSD, Pfizer, Takeda, Biogen, Amgen, Gilead, Roche, Celltrion, Sandoz, Ferring, Mayoli Spindler, Galapagos, Viatris, Provepharm, Nordic pharma, Fresenius Kabi

MOTS-CLÉS

Infections ; MICI ; Vaccinations

ABRÉVIATIONS

Les abréviations sont intégrées dans le corps de l'article

Introduction

L'introduction et l'utilisation à grande échelle de nouveaux immunosuppresseurs, notamment des biothérapies et des inhibiteurs de JAK, ont révolutionné le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) au cours des dernières décennies avec comme corollaire un risque majoré d'infections opportunistes lié au niveau d'immunosuppression. Les infections opportunistes peuvent poser des problèmes spécifiques au clinicien : elles sont potentiellement graves, souvent difficiles à reconnaître, souvent associées à une morbidité et mortalité non négligeables et parfois difficiles à traiter efficacement.

Les premières recommandations ECCO sur les infections opportunistes ont été publiées en 2009 (1), suivies d'une mise à jour en 2014 (2). De nouvelles données ont conduit l'organisation européenne ECCO à mettre à jour le consensus précédent sur les infections opportunistes et les stratégies de vaccination pour les patients immunodéprimés atteints de MICI.

Le niveau de preuve (Evidence Level : EL) a été classé selon l'Oxford Center for Evidence-Based Medicine de 2011. Le niveau de preuve était généralement faible témoignant de la rareté des essais contrôlés randomisés. L'avis d'experts a donc été inclus, le cas échéant. Le consensus a été défini comme un accord par 80 % des participants.

Définition et facteurs de risque

Les facteurs prédictifs d'infections opportunistes dans les MICI

Une infection opportuniste peut être définie comme une infection par un micro-organisme ayant une capacité pathogène habituellement limitée ou nulle dans des circonstances ordinaires mais dont la pathogénicité est amplifiée par le terrain immunitaire du patient et sa sensibilité aux infections.

Les facteurs de risque habituels d'infections opportunistes chez les patients atteints de MICI sont la malnutrition, l'âge avancé, l'immunodéficience congénitale, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les maladies chroniques, le diabète et l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs. Des facteurs de risque supplémentaires indépendants ont été identifiés : surpoids, nutrition parentérale totale, chirurgie intestinale, présence de comorbidités et activité de la MICI (3,4,5,6,7). Les patients âgés semblent être une population particulièrement vulnérable mais aucune limite d'âge spécifique ne peut être donnée ; ce risque peut être jusqu'à 20 fois plus élevé chez les patients de plus de 65 ans traités par l'adalimumab ou l'infliximab (taux d'infections graves : 11 % *versus* 0,5 %) (8).

FMC HGE : Organisme certifié Qualiopi pour la catégorie "actions de formation"

Traitements immunosuppresseurs et risque d'immunosuppression dans les MICI

Le terme immunomodulateur comprend les stéroïdes systémiques, les immunosuppresseurs classiques [méthotrexate, thiopurines, inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine, tacrolimus)], les biothérapies (vedolizumab, agents anti-TNF, anticorps IL12/IL-23) et les inhibiteurs de JAK. Pour rester fidèles au consensus nous garderons le terme immunosuppresseur utilisé dans le texte mais qui devrait être remplacé par immunomodulateur pour l'ensemble des médicaments cités.

Concernant les traitements immunosuppresseurs, l'utilisation de stéroïdes systémiques, de thiopurines et d'anti-TNF est associée à un risque accru d'infections opportunistes. Les thérapies combinées présentent un sur risque avec un odds ratio passant de 2,9 (pour un médicament immunosuppresseur) à 14,5 (pour deux ou trois). Les associations thiopurines plus stéroïdes ou thiopurines plus stéroïdes plus infliximab semblent présenter le plus grand risque (4,7). Une méta-analyse récente de 15 études observationnelles a montré un risque accru d'infections avec la thérapie combinée par rapport aux agents anti-TNF seuls et avec les agents anti-TNF seuls par rapport à d'autres agents immunosuppresseurs (9). Néanmoins, les données concernant l'impact des médicaments immunosuppresseurs sur le développement des infections opportunistes sont parfois contradictoires comme en témoigne une méta analyse en réseau récente qui n'a pas détecté d'augmentation significative des infections avec différents traitements immunosuppresseurs (y compris combinés) par rapport au placebo (10). Certains médicaments immunosuppresseurs sont associés à des risques d'infection spécifiques : classiquement les anti-TNF favorisent les infections mycobactériennes, bactériennes et fongiques, les thiopurines les infections virales et les stéroides les infections fongiques (candida) (4).

Aucune augmentation d'infections opportunistes n'a été signalée avec le vedolizumab, probablement en raison de sa sélectivité intestinale (9,11). Cependant, des infections entériques comme celles causées par *Clostridioides difficile* peuvent survenir (12). Dans les MICI, aucune donnée de comparaison n'est disponible sur l'ustekinumab et le tofacitinib par rapport aux agents anti-TNF. Néanmoins des données récentes en rhumatologie et dermatologie suggèrent des taux inférieurs d'infections graves avec le tofacitinib et l'ustekinumab par rapport aux agents anti-TNF (13,14).

La catégorisation du degré d'immunosuppression est nécessaire pour évaluer le risque (potentiel) individuel d'infections opportunistes. Il n'est cependant pas possible de différencier clairement et sans ambiguïté l'immunosuppression systémique modérée et sévère. Alors que les inhibiteurs de la calcineurine, les agents anti-TNF, le tofacitinib et l'ustekinumab sont tous considérés comme induisant une immunosuppression modérée à sévère, pour les autres agents, le degré d'immunosuppression dépend du mécanisme d'action, de la dose, de la durée et de la voie d'administration. La distinction entre immunosuppression nulle, sélective ou de faible degré, et immunosuppression modérée à sévère a des implications cliniques directes. Alors que les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les patients présentant une immunosuppression modérée à sévère, l'administration de tels vaccins pourrait être discutée au cas par cas pour les patients présentant une immunosuppression sélective ou de faible degré, si le bénéfice de la vaccination l'emporte sur le risque.

Les patients à risque d'infections opportunistes sont ceux traités par des agents immunosuppresseurs, en particulier en association [EL1]. Les autres facteurs prédictifs identifiés sont la malnutrition, l'obésité, les comorbidités, l'activité de la maladie et l'âge avancé [EL3].

Infections virales

Aspects généraux

La prévalence des virus de l'hépatite B (VHB), de l'hépatite C (VHC) et de l'immunodéficience humaine acquise (VIH) chez les patients atteints de MICI est similaire à celle de la population générale. Le risque de réactivation du cytomégalovirus (CMV) est accru chez les patients atteints de MICI exposés aux corticostéroïdes ou aux thiopurines, mais pas aux agents anti-TNF (15). Le virus d'Epstein-Barr (EBV) a été détecté chez 75 % des patients atteints de MICI sous anti-TNF et autres immunosuppresseurs avec un risque accru de lymphome [OR : 4,20 ; Intervalle de confiance à 95 % : 1,35–13,11] dans une étude cas-témoin. L'infection primaire à EBV chez les patients EBV-négatifs semble être un facteur de risque de maladie lymphoproliférative, bien que le risque absolu soit faible (16).

Les patientes atteintes de MICI sous immunosuppresseurs ont un risque accru de dysplasie cervicale de haut grade ou de cancer du col utérin par rapport à la population générale (OR : 1,34 ; IC 95 % : 1,34–1,46) (17). Un prélèvement cervico utérin pour le dépistage des infections à papillomavirus humain (HPV) est donc recommandé au moment du diagnostic de MICI.

Les personnes immunodéprimées séronégatives pour les IgG du virus varicelle-zona (VZV) sont à risque de varicelle grave et nécessitent une prophylaxie post-exposition rapide. La détermination du statut sérologique chez les patients sans antécédent documenté de varicelle, de zona ou de vaccination permet d'identifier les candidats à la vaccination contre la varicelle. Un risque accru d'infection par le zona a également été observé chez les patients atteints de MICI par rapport aux patients non atteints de MICI (RR 1,74 : IC 95 % : 1,57–1,92 pour CD et RR : 1,40 ; IC à 95 % : 1,31 à 1,50 pour la CU) (18). Une relation dose a été observée chez les patients atteints de RCH modérée à sévère traités par tofacitinib et anti JAK (19).

Le dépistage sérologique des hépatites A, B, C, du VIH, du virus d'Epstein-Barr, du cytomégalovirus, du virus varicelle-zona (en l'absence d'infection antérieure documentée ou de vaccination pour ce dernier) est recommandé pour tous les patients atteints de MICI au diagnostic (EL4) et surtout avant ou pendant un traitement immunosuppresseur (EL1). Un frottis cervico utérin pour le dépistage d'une infection à papillomavirus humain est également recommandé (EL1).

Une check-list des examens complémentaires est disponible avant prescription d'une biothérapie ou de petites molécules : https://www.getaid.org/recommandations/cheklist-traitements-biologiques-petite-molecule

Les hépatites de A à E

Nous insisterons uniquement sur des points forts concernant ces pathologies sous traitement immunosuppresseur.

Virus de l'hépatite A (VHA) et vaccination

Le taux de mortalité de l'hépatite fulminante par le virus de l'hépatite A (VHA) a été estimé à 2,1 % chez les adultes de plus de 40 ans et un taux plus élevé est suggéré chez les patients immunodéprimés. Le vaccin doit être administré aux personnes appartenant à des groupes à risque ou aux personnes voyageant dans des pays où l'hépatite A est endémique.

Le taux de séroconversion chez les patients atteints de MICI après vaccination contre le VHA est significativement plus faible chez les patients traités avec un anti-TNF ou plus de deux immunosuppresseurs qu'un seul IS. Les recommandations actuelles suggèrent une prophylaxie post-exposition (vaccin et immunoglobuline 0,1 ml/kg) dans les 14 jours suivant l'exposition pour les patients immunodéprimés non vaccinés (20).

En France les recommandations sont les mêmes qu'en population générale.

Virus de l'hépatite B (VHB)

Vaccination contre le VHB

La réactivation de l'hépatite B chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur est associée à des taux de mortalité d'environ 5 %. Dans les cohortes MICI, une insuffisance hépatique due à une réactivation virale a été décrite chez un pourcentage élevé de patients immunodéprimés (21).

Les recommandations actuelles suggèrent donc que tous les patients atteints de MICI devraient être vaccinés contre le VHB pour atteindre un taux d'Ac anti-HBs > 10 UI/L (EL1) témoignant d'une immunisation. La réponse vaccinale devrait donc être testée après un schéma de vaccination standard, et une dose additionnelle devrait être administrée selon les directives nationales pour obtenir des IgG anti-HBs > 10 UI/L. Dans une méta-analyse de 1 688 patients atteints de MICI, le jeune âge et une vaccination en période de rémission étaient associés à une réponse satisfaisante à la vaccination. L'absence de traitement immunosuppresseur était prédictif d'une réponse immunitaire par rapport aux patients traités par immunosuppresseur, immunomodulateur ou anti-TNF (22,50).

Traitement antiviral de l'hépatite B chronique

Depuis de nombreuses années, l'utilisation de la prednisone, de l'azathioprine et des anti-TNF à long terme est connue pour favoriser la réplication du VHB chez les patients positifs pour l'AgHBs. **De ce fait, il est recommandé que les patients atteints d'hépatite chronique B (AgHBs +) doivent commencer idéalement un traitement pré-emptif par analogue nucléotidique [ténofovir ou entecavir] 2 semaines avant l'introduction des immunosuppresseurs, celui-ci devant être poursuivi pendant au moins 12 mois après l'arrêt de l'immunosuppresseur et interrompu uniquement si la maladie sous-jacente est en rémission. Les tests sanguins de la fonction hépatique et l'ADN du VHB doivent être testés tous les 3 à 6 mois pendant la période de prophylaxie et pendant au moins 12 mois après l'arrêt** (23)**.**

Traitement antiviral de l'infection B occulte

Dans une analyse de cinq études portant sur des patients immunodéprimés atteints de MICI et présentant des signes d'infection antérieure par le VHB (Ac anti-HBc positif, AgHBs-négatif), une réactivation du VHB s'est produite chez 0,28 % des patients (24). Chez les patients recevant des agents anti-TNF pour diverses affections, y compris les MICI, Perez-Alvarez *et al*. ont trouvé un taux de réactivation de 5 % (25).

Chez les patients AgHBs-négatifs et anti-HBc-positifs présentant un risque modéré [<10 %] ou faible [<1 %] de réactivation du VHB, **il est recommandé de surveiller les transaminases, l'AgHBs et l'ADN du VHB à 1 mois puis tous les 3 mois durant le traitement et au moins pendant 6 mois après l'arrêt de l'immunosuppression (EL1)**. **En cas de réactivation (ADN du VHB ou séroconversion AgHBs détectable), un traitement préventif par des analogues nucléotidiques doit être instauré** (23)**.** La consultation d'un hépatologue ou d'un spécialiste des maladies infectieuses doit être réalisée dans les situations peu claires.

> Le traitement prophylactique (pré-emptif) avec des agents antiviraux n'est pas recommandé chez les patients atteints de MICI avec antécédent d'infection occulte antérieure par le VHB (Ac anti-HBc positif, AgHBs-négatif) en l'absence de réactivation ou séroconversion (EL3).

Virus de l'hépatite C (VHC)

Les agents antiviraux à action directe (AAD) sont le traitement de référence recommandé pour le VHC. Il n'y a pas d'essais cliniques sur l'innocuité et l'efficacité des AAD pour le traitement de l'infection par le VHC chez les patients atteints de MICI. La réponse virologique soutenue après traitement par AAD ne semble pas être affectée par le traitement immunosuppresseur. **Les patients atteints de MICI et d'hépatite C doivent être traités conformément aux directives nationales et internationales [EL5]. Les patients atteints de MICI et d'hépatite C doivent être étroitement surveillés pour déceler toute exacerbation de la maladie lorsqu'ils sont traités avec des agents antiviraux à action directe (AAD) [EL5].**

Virus de l'hépatite E (VHE)

Les anticorps anti-VHE sont souvent indétectables chez les patients immunodéprimés et l'amplification des acides nucléiques par PCR est la seule méthode fiable de diagnostic. Le VHE de génotype 3 est souvent responsable d'une maladie grave, notamment l'hépatite E chronique, chez les personnes immunodéprimées. Les personnes recevant un traitement immunosuppresseur peuvent ne pas éliminer le virus et sont à risque de progression vers une hépatite E chronique (maladie durant > 6 mois).

La réduction de l'immunosuppression entraîne une clairance virale chez une proportion importante de patients. La ribavirine est le médicament de choix pour les patients présentant une virémie persistante au-delà de 3 mois (26).

Infection par le VIH

Les patients atteints de MICI infectés par le VIH peuvent être traités par un traitement immunosuppresseur lorsqu'ils sont sous traitement antirétroviral avec un taux de CD4 stable et une charge virale indétectable. Le nombre de CD4 doit être étroitement surveillé [EL4].

Le védolizumab pourrait en théorie être un médicament plus attrayant dans le contexte du VIH (sélectivité intestinale, faible taux d'infections graves), des données supplémentaires sont nécessaires (27).

Des effets indésirables et des interactions entre les médicaments contre le VIH et le traitement immunosuppresseur peuvent se produire et nécessitent une surveillance particulière.

Les Herpès Virus (HSV, VZV, CMV, EBV)

Virus herpès simplex (HSV)

L'herpès oral et génital primaire ou récurrent peut être plus fréquent, plus grave et plus étendu chez les patients immunodéprimés. La réactivation peut provoquer de graves infections systémiques ou localisées avec une morbidité et une mortalité importantes, comme la rétinite, l'encéphalite, la méningite, la pneumonie, l'œsophagite et la colite (28).

L'infection par HSV doit être traitée par acyclovir, valacyclovir, ou famcyclovir.

Le traitement intraveineux doit être envisagé chez les patients atteints d'encéphalite, de dermatite herpétique compliquant la dermatite atopique, d'herpès oculaire et de maladie génitale. Une prophylaxie de routine pour supprimer la réplication du virus doit être envisagée chez les patients présentant des crises récurrentes fréquentes. En prophylaxie, l'acyclovir 400 mg deux fois par jour, le valacyclovir 500 mg par jour ou le famcyclovir 250 mg deux fois par jour peuvent être utilisés.

Virus varicelle-zona (VZV)

Le Zona est l'une des infections opportunistes les plus fréquemment observées chez les patients immunodéprimés atteints de MICI. Les MICI confèrent un risque important de développer une réactivation symptomatique du VZV ; ce risque augmente avec l'âge et l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur particulièrement avec les thiopurines et le tofacitinib (11). Les patients de tout âge, traités par tofacitinib sont plus à risque de zona : (OR : 3,65) pour les patients < 65 ans et (OR : 9,55) pour les patients ≥ 65 ans.

Dans les cas sévères de zona, définis comme une atteinte multi-dermatomique (deux dermatomes non adjacents, trois à six adjacents), disséminée (plus de sept dermatomes), ou ophtalmique, les immunosuppresseurs doivent être arrêtés (29). L'arrêt temporaire ou définitif des immunosuppresseurs doit être évalué individuellement en fonction des caractéristiques de la MICI, la gravité de l'infection à VZV ou le nombre de récidive. Chez les patients nécessitant une immunosuppression pour le contrôle des MICI, le remplacement par un autre immunosuppresseur présentant un risque moindre de réactivation du VZV et d'infections virales doit être envisagé (3,30).

Un traitement antiviral est recommandé pour le zona chez tous les patients immunodéprimés. Le traitement recommandé pour le zona non compliqué (éruption cutanée typique) est le valacyclovir ou le famcyclovir per os. Le traitement du zona compliqué (y compris multi-dermatomique, ophtalmique, viscéral ou disséminé) est l'acyclovir intraveineux. Le traitement doit être prescrit dans les 72 heures suivant l'apparition de l'éruption cutanée et doit être poursuivi pendant au moins 7 à 10 jours. Si l'immunosuppression a été suspendue, il est possible de reprendre le traitement IS après que le patient ait commencé le traitement anti-VZV et que les vésicules cutanées se soient résorbées (31).

Les études de vaccination contre le VZV dans la population MICI ont porté sur des patients âgés de plus de 50 ans. Dans une vaste étude de cohorte rétrospective, la vaccination par vaccin vivant était associée à un taux d'infection significativement plus faible chez les patients atteints de MICI (OR : 0,54 ; IC à 95 % : 0,44 à 0,68) (32).

Le vaccin recombinant (VRZ) offre une alternative intéressante au vaccin vivant avec une efficacité vaccinale de 97,2 % chez les patients de plus de 50 ans, mais il n'est pas encore disponible en France. L'innocuité et l'immunogénicité du vaccin recombinant ont été démontrées chez des patients atteints de troubles immunitaires (33).

Voici les recommandations européennes qui ne sont pas totalement applicables en France :

Le vaccin recombinant contre le zona est préférentiellement recommandé chez les patients atteints de MICI, compte tenu de son efficacité et de son innocuité [EL3]. Si le vaccin n'est pas disponible, un vaccin vivant contre le zona est recommandé chez les patients immunocompétents atteints de MICI âgés de plus de 50 ans [EL4].

Chez les patients naïfs du virus varicelle-zona

Les patients atteints de MICI ayant des antécédents de varicelle ou une vaccination documentée doivent être considérés comme protégés. La détermination du statut sérologique chez les patients sans antécédents documentés de varicelle, de zona ou de vaccination permet d'identifier les candidats à la vaccination contre la varicelle. La vaccination contre la varicelle consiste en deux doses administrées avec 4 à 8 semaines d'intervalle. Le vaccin contre la varicelle est un vaccin vivant avec la même souche virale que le vaccin vivant du zona mais 14 fois moins concentré. Les vaccins contre la varicelle et le vaccin vivant du zona sont contre-indiqués chez les patients présentant un degré d'immunosuppression modéré à sévère et le schéma vaccinal terminé au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur.

Infection à cytomégalovirus : la colite à CMV

Quand la rechercher ?

La prévalence de la colite à CMV dans les différentes études est variable selon les tests diagnostiques utilisés et la population étudiée. La prévalence varie de 10 % à 30 % dans la colite aiguë réfractaire aux stéroïdes.

La colite à CMV concomitante à une MICI active aggrave le pronostic de la MICI : elle est associée à un risque majeur de mégacôlon toxique, de colectomie, de thérapie de sauvetage et d'augmentation du taux de poussées de la maladie (34). Ces données appuient la recommandation de **dépister la colite à CMV dans les MICI graves et chez les patients ne répondant pas au traitement immunosuppresseur (EL2) ou réfractaires aux stéroïdes (EL3)** (35,36)**.**

Comment dépister l'infection à CMV ?

Il existe des tests sanguins (test d'antigénémie pp65 et la PCR sanguine) et des tests tissulaires (coloration à l'hématoxyline et à l'éosine [H&E), immunohistochimie (IHC), PCR tissulaire (tPCR)] pour détecter le CMV. La méta-analyse de Tandon *et al*. a comparé la précision des différents tests. Compte tenu de la sensibilité réduite des tests sanguins et de l'histologie (coloration H&E), l'immunohistochimie (IHC) et éventuellement la PCR tissulaire, ou les deux, sont essentiels pour détecter la colite à CMV dans les MICI et doivent être considérés comme des tests standard (37). Bien qu'aucun seuil définitif n'ait été encore convenu, Roblin *et al.* (38) ont suggéré un seuil de charge virale > 250 copies virales/mg de tissu pour les PCR tissulaires. De même, il n'y a pas de niveau seuil pour l'ADN sanguin du CMV permettant de distinguer une infection latente d'une infection active. Dans une étude récente chez des patients atteints de RCH modérée à sévère, la positivité de la PCR sérique a été définie comme > 250 copies/mL (39). La signification clinique d'une PCR positive du tissu colique sans autres signes histologiques d'infection reste incertaine.

La zone et le nombre de biopsies semblent être importants pour la positivité des tests. Une muqueuse qui n'est pas activement inflammée ne révèle généralement pas l'ADN du CMV. Les tissus de la base et des bords des ulcères se sont révélés avoir les densités les plus élevées de cellules à CMV-positives. Les biopsies du côlon gauche identifient la plupart des patients atteints de RCH atteints de CMV. Inversement, dans la MC, de nombreux patients avaient un CMV détectable uniquement dans les biopsies du côlon droit. Un minimum de 11 biopsies pour la RCH et de 16 biopsies pour la MC a été proposé par McCurdy *et al.* pour atteindre une probabilité de 80 % de détection du CMV (40). On ne sait toujours pas comment déterminer la résolution de la colite à CMV.

L'immunohistochimie (IHC), éventuellement la PCR tissulaire, ou les deux, sont essentielles pour confirmer l'infection active à CMV [colite] dans les MICI et devraient être les tests standards (EL2). Les résultats et les interventions potentielles doivent être discutés en fonction du contexte clinique.

Comment traiter la colite à CMV et gérer son traitement immunosuppresseur ?

Les corticoïdes et l'azathioprine sont des facteurs prédictifs indépendants de la réactivation du CMV dans le côlon, qui à son tour peut aggraver la MICI. Sur la base de ces données, plusieurs schémas thérapeutiques ont été proposés, comme la réduction rapide des stéroïdes ou l'administration d'infliximab considéré comme ayant un risque plus faible de réactivation du CMV par rapport à d'autres immunosuppresseurs tels que les thiopurines (41). Bien que les immunosuppresseurs puissent théoriquement aggraver la colite à CMV, de nombreuses séries de cas et cohortes rétrospectives ont montré que les immunosuppresseurs étaient souvent maintenus pour contrôler l'activité de la maladie dans la plupart des cas (40,42). De plus, la clairance du CMV peut être parallèle à l'obtention d'une rémission induite par les immunosuppresseurs, même chez les patients qui n'ont pas reçu d'antiviraux. Dans les cas graves d'infection à CMV disséminée, l'arrêt du traitement immunosuppresseur est cependant recommandé.

Deux méta-analyses ont révélé des résultats contradictoires concernant les bénéfices du traitement antiviral dans la colite à CMV dans les MICI (43,44). Néanmoins certaines études ont démontré que plus la charge virale colique est élevée, plus le risque de colectomie est élevé, soutenant le bénéfice du traitement antiviral dans la colite à CMV. Cependant, le seuil de charge virale pour déterminer les patients qui doivent bénéficier d'un traitement antiviral est actuellement inconnu.

Le ganciclovir intraveineux 5 mg/kg deux fois par jour pendant 5 à 10 jours, suivi de valganciclovir 900 mg par jour jusqu'à la fin d'un traitement de 2 à 3 semaines, est le traitement de choix. Un relais plus précoce vers un traitement oral est possible en fonction de la réponse au traitement. Le Foscarnet peut être utilisé chez les patients intolérants ou résistants au ganciclovir.

Le traitement immunosuppresseur ne devrait pas être interrompu chez les patients atteints de MICI présentant une réactivation intestinale du CMV (EL3) sauf en cas d'infection à CMV disséminée symptomatique (EL 4). Les stéroïdes doivent être réduits (EL4). Un traitement antiviral doit être envisagé chez les patients réfractaires aux stéroïdes et atteints de colite à CMV (EL3).

Infection à Epstein Barr Virus (EBV)

La grande majorité de la population adulte (95 %) est séropositive à l'EBV en raison d'une exposition pendant l'enfance ou l'adolescence (45). Chez les patients EBV-IgG négatifs post-transplantation traités par un traitement immunosuppresseur, l'infection primaire à EBV augmente le risque de maladie lymphoproliférative post-transplantation. Dans les MICI, une telle association est moins bien établie. Le traitement par les thiopurines seules ou en association avec des agents anti-TNF est associé à un risque accru de lymphome (principalement de lymphome non hodgkinien) (46) ; dans les données de la cohorte CESAME, plus de 40 % des patients ayant développé un lymphome avaient des tumeurs EBV-positives (16). Afif *et al*. ont rapporté que 75 % des lymphomes chez les patients atteints de MICI étaient EBV-positifs (47). Plusieurs cas ou petites séries de cas de lymphome suite à une infection primaire à EBV ont été publiés chez des patients immunodéprimés atteints de MICI.

Une autre complication rare de l'infection virale primaire à EBV chez les patients immunodéprimés est la lymphohistiocytose hémophagocytaire [LHH] nécessitant l'arrêt de l'immunosuppression.

L'ulcération mucocutanée positive à l'EBV peut affecter la muqueuse oropharyngée, le tractus gastro-intestinal et la peau et est clairement liée à un traitement immunosuppresseur. L'arrêt de l'immunosuppression est la principale intervention thérapeutique et permet la résolution chez une forte proportion de patients.

Le dépistage d'une infection antérieure à EBV doit être envisagé chez les candidats à un traitement immunosuppresseur, en particulier les thiopurines. Chez les personnes dont le test EBV-IgG est négatif, l'utilisation d'un traitement par thiopurine devrait être évitée.

L'infection à EBV est associée à un risque accru de lymphome chez les patients EBV négatifs sous traitement immunosuppresseur, essentiellement avec les thiopurines [EL4]. L'utilisation de thiopurines chez les patients EBV-IgG négatifs doit être soigneusement évaluée [EL5].

Virus de la grippe

Dans une vaste étude de cohorte rétrospective qui a comparé le taux et la gravité de l'infection grippale chez les patients atteints de MICI et non MICI, les patients atteints de MICI présentaient un risque légèrement accru de grippe et de complications principalement des pneumonies, avec un taux d'hospitalisation plus élevé (48). Dans les cas graves et compliqués de pneumonie bactérienne, de syndrome de détresse respiratoire aiguë, de myosite, de myocardite ou de défaillance multiviscérale, l'arrêt temporaire de l'immunosuppresseur ou l'allongement transitoire de l'intervalle d'administration de la biothérapie sont fortement recommandés jusqu'à la résolution des symptômes.

Les patients immunodéprimés atteints de MICI qui contractent la grippe doivent recevoir le plus tôt possible un traitement antiviral par inhibiteur de la neuraminidase [oseltamivir oral, zanamivir inhalé ou péramivir intraveineux] (48,49). En cas d'exposition à la grippe, la nécessité d'une prophylaxie post-exposition rapide devrait être envisagée au cas par cas.

La vaccination annuelle est la méthode la plus efficace pour prévenir l'infection par le virus de la grippe et est donc recommandée pour les patients sous traitement immunosuppresseur selon les directives du CDC (Centers for Disease Control). Le vaccin antigrippal inactivé trivalent/ quadrivalent peut être utilisé pour toute personne âgée de plus de 6 mois, y compris celles sous traitement immunosuppresseur. La vaccination antigrippale semble sûre chez les patients atteints de MICI et n'est pas associée à un risque de poussée.

Des données suggèrent que la vaccination antigrippale est moins efficace chez les patients atteints de MICI recevant des anti-TNF seul ou avec de l'azathioprine. La persistance de la séroprotection est également plus faible chez les patients sous anti-TNF. La réponse immunitaire reste néanmoins suffisante pour justifier une vaccination annuelle (50.

Les patients sous traitement immunosuppresseur sont considérés comme ayant un risque accru de développer une infection grippale sévère [EL5]. La vaccination antigrippale annuelle des patients sous traitement immunosuppresseur est recommandée selon les directives nationales [EL5].

Traitement immunosuppresseur lors d'infections virales

Le traitement immunosuppresseur doit être interrompu dans les cas graves d'infection varicelleuse, de HSV et de VZV disséminés, de mononucléose infectieuse symptomatique, d'ulcération cutanéo-muqueuse liée à l'EBV et de grippe sévère [EL4]. Le traitement immunosuppresseur doit être suspendu en cas de rougeole [EL5].

La réintroduction des immunosuppresseurs après la résolution de l'infection virale dépendra de l'activité inflammatoire et du contrôle de la MICI, du risque et de la gravité de la réactivation d'infections virales spécifiques.

Traitement antiviral chez les patients immunodéprimés atteints de MICI

Les patients sous immunosuppresseurs atteints de MICI et présentant une infection en cours par le HSV, le VZV ou la grippe doivent recevoir un traitement antiviral approprié [EL4].

Le Papillomavirus humain (HPV)

HPV, cancer du col de l'utérus et immunosuppression

Plusieurs études ont montré que le traitement immunosuppresseur peut augmenter le risque d'infection persistante par le HPV et à terme, de cancer du col de l'utérus. Dans une étude transversale, le taux d'infection cervicale à HPV 16/18 était significativement plus élevé chez les patients atteints de MICI que dans la population témoin (taux d'infection HPV 16/18 : 7,3 *vs.* 0,3 % ; p <0,001) et particulièrement dans la population MICI exposée à la prise de méthotrexate ou de plus de deux immunosuppresseurs (51).

Une méta-analyse utilisant à la fois la dysplasie cervicale et le carcinome comme critères principaux de jugement a révélé un risque global accru de dysplasie cervicale et de cancer chez les patients atteints de MICI avec un traitement en cours ou antérieur par immunosuppresseurs par rapport à la population générale (17). Runguo *et al.* ont observé que la dose cumulée d'azathioprine est probablement associée au cancer du col de l'utérus, avec une augmentation de 8 % du taux d'incidence pour les lésions de haut grade chez les patientes atteintes de MC (52). De même, une combinaison de double thérapie immunosuppressive [thiopurines, méthotrexate, agents anti-TNF ou corticostéroïdes] avait un OR de 2,04 à 2,59 pour la dysplasie cervicale, supérieur à l'OR d'une monothérapie IS (53).

Les patientes atteintes de MICI sous IS doivent bénéficier d'un dépistage annuel du cancer du col de l'utérus [EL3].

Vaccination

La vaccination contre le HPV peut prévenir plus de 90 % des cancers causés par le HPV. Les types 16 et 18 sont les sous types de HPV les plus couramment isolés dans le cancer du col de l'utérus, le type 16 étant présent chez environ 50 % des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus.

Le vaccin nonavalent [Gardasil9®] avec L1 VLP de HPV-6, -11, -16, -18, et cinq types supplémentaires à haut risque [HPV-31, -33, -45, -52, et -58] est actuellement préféré dans les recommandations nationales.

La vaccination prophylactique systématique contre le HPV est recommandée pour les jeunes femmes et les jeunes hommes atteints de MICI [EL2].

Les recommandations françaises actuelles : (www : vaccination info.services)

La vaccination contre les infections à Papillomavirus humains (HPV) est recommandée pour **les filles et les garçons âgés de 11 à 14 ans avec un schéma à 2 doses (M0-M6)**. Par ailleurs, dans le cadre du rattrapage vaccinal, la vaccination est recommandée pour les jeunes femmes et les jeunes hommes entre 15 et 19 ans révolus selon un schéma à 3 doses.

La vaccination contre les HPV est également recommandée :

- jusqu'à l'âge de 19 ans, chez les garçons et les filles immunodéprimés, au même âge que dans la population générale, et dès l'âge de 9 ans, chez les enfants (garçons et filles) candidats à une transplantation d'organe solide ;
- jusqu'à l'âge de 26 ans, chez les hommes ayant ou ayant eu des relations sexuelles avec d'autres hommes.

SRAS-CoV-2

La COVID-19 est une nouvelle maladie dont les données probantes évoluent rapidement. Le risque pour les patients atteints de MICI est encore incertain. Globalement, les patients atteints de MICI ne semblent pas présenter un risque accru de contracter le SRAS-CoV-2 ou de développer une évolution plus grave de la maladie. Des études de population menées en Chine, en France, en Italie et en Espagne n'ont pas identifié les MICI et les traitements immunosuppresseurs comme des facteurs de risque d'apparition de la maladie (54).

Dans l'analyse de la base de données SECURE-IBD, en plus de l'âge, de la comorbidité et de l'activité de la maladie, les corticostéroïdes, les thiopurines seuls ou en combothérapie et les 5-ASA ont été associés à une COVID-19 sévère, définie comme une admission en soins intensifs ou un décès. La monothérapie par agent anti-TNF, le vedolizumab et l'ustekinumab ne semblaient pas être associés à une COVID-19 sévère (55).

Il existe un risque très réel de poussée de la maladie lorsque le traitement d'entretien des MICI est arrêté. En conséquence, ECCO recommande la gestion continue des MICI conformément aux directives standard.

Pendant la pandémie de SRAS-CoV-2, la prise en charge des MICI doit suivre les normes de soins habituelles [EL5]. Lorsque la COVID-19 est cliniquement suspectée, ou lorsqu'un patient est testé positif pour le SRAS-CoV-2 (symptomatique ou asymptomatique), la poursuite du 5-ASA et du traitement immunosuppresseur doit être envisagée au cas par cas selon les connaissances actuelles [EL4].

La vaccination contre le SRAS-CoV2 n'a pas été testée directement dans la population atteinte de MICI, ni chez aucun patient sous traitement par thérapie immunosuppressive. La vaccination par ARNm étant elle-même une nouvelle stratégie d'immunisation, l'impact de l'immunosuppression sur l'immunité et la réponse vaccinale est incertain. Comme les vaccins à ARNm, ainsi que les vaccins à vecteur adénoviral recombinant, ne sont pas vivants, ils ne semblent pas présenter un risque particulier pour les patients atteints de MICI. En conséquence, ECCO soutient la vaccination contre le SRAS-CoV-2 dans la population de patients atteints de MICI. La vaccination contre le SRAS-CoV-2 étant un domaine en évolution rapide, nous nous référons pour la mise à jour au lien du groupe de travail ECCO COVID-19 [https://ecco-ibd.eu/publications/covid-19.html].

Mycobacteries Tuberculosis

Les personnes traitées par immunosuppresseurs, en particulier les anti-TNFα, ont un risque d'infection tuberculeuse latente (ITL) et d'évolution vers la maladie tuberculeuse (TM) plus élevé que la population générale (56). Dans le cas particulier des MICI, la combinaison d'agents anti-TNF avec le méthotrexate ou l'azathioprine entraîne un risque 13 fois plus élevé de réactivation de la tuberculose par rapport à la monothérapie anti-TNF. Il existe quelques cas de réactivation de Tuberculose chez les patients traités par vedolizumab, mais les données disponibles sont insuffisantes pour évaluer le risque réel. Concernant l'ustekinumab, aucun cas de réactivation de la tuberculose n'a été observé chez les patients atteints de tuberculose latente recevant une prophylaxie concomitante. Le risque de réactivation d'une tuberculose latente chez les patients atteints de MICI traités par des inhibiteurs de JAK est accru. La tuberculose est l'infection opportuniste la plus courante sous tofacitinib, avec des formes de tuberculose plus graves et plus fréquemment extrapulmonaires que dans la population générale (57).

En raison des cas diagnostiqués de maladie tuberculeuse chez des patients traités avec des agents anti-TNF malgré un dépistage négatif précédant le traitement anti-TNF, un dépistage annuel pourrait être envisagé, en particulier pour les patients présentant un risque plus élevé de tuberculose (vivant ou voyageant dans une zone d'incidence intermédiaire ou élevée de tuberculose, personnel de santé) (58,59).

Les résultats du test cutané à la tuberculine (IDR) et des tests de libération d'interféron gamma (IGRA) sont négativement affectés par les traitements immunosuppresseurs ; il est donc conseillé de diagnostiquer une infection tuberculeuse latente avant de commencer tout traitement IS (60).

En France, depuis 2005, le dépistage de l'ITL est recommandé avant l'introduction d'un traitement par anti- TNFα. En cas d'ITL, il est recommandé de débuter le traitement de l'ITL au minimum trois semaines avant la première prise d'anti-TNFα.

Les recommandations du HCSP (Haut comité de Santé publique) de mai 2019 (61) sont :

- de dépister une ITL systématiquement chez tous les patients avant la mise sous traitement par anti-TNFα,
- de réaliser ce dépistage préférentiellement avec un test IGRA.

La HAS en 2015 recommande également le dépistage systématique et le traitement des ITL avant la prescription d'un anti-TNFα.

Le risque de réactivation de l'infection tuberculeuse latente (ITL) chez les patients traités par des biothérapies ou des inhibiteurs de JAK est augmenté, et la maladie peut être plus sévère que dans la population générale [EL2]. Idéalement, avant toute immunosuppression, les patients atteints de MICI doivent être dépistés pour la maladie tuberculeuse [EL1]. Il faut envisager de dépister à nouveau les patients précédemment exposés aux biothérapies et aux inhibiteurs de JAK avant un changement thérapeutique intra ou extra classe [EL3]. Dans des situations particulières, un nou-

veau dépistage doit être envisagé lors d'un traitement par anti-TNF et inhibiteurs de JAK [EL5]. Le risque d'infection à M.tuberculosis est accru chez les travailleurs du domaine de la santé atteints de MICI sous anti-TNF [EL4] ; des tests réguliers de dépistage de la tuberculose sont conseillés [EL5].

Dépistage de l'infection tuberculeuse latente

Le diagnostic d'infection tuberculeuse latente repose sur l'association de données cliniques du patient, de facteurs épidémiologiques, d'une radiographie pulmonaire et d'un test cutané à la tuberculine [IDR] ou d'un test de libération d'interféron gamma (IGRA) (ou les deux) selon la disponibilité locale et les recommandations nationales [EL5].

Il est recommandé d'effectuer un dépistage précoce au moment du diagnostic de MICI après arrêt des corticoïdes (3 semaines) et en période de poussée inflammatoire légère.

Une IDR positive est définie par un diamètre d'induration ≥ 5 mm. Il est important de noter que les tests cutanés sont sensibles mais non spécifiques pour prédire la réactivation de la tuberculose ; seulement 5 % des personnes immunocompétentes dont le test est positif passeront d'une infection latente à une maladie active au cours de leur vie. Les personnes vaccinées avec le BCG peuvent réagir positivement au dérivé protéique purifié, entraînant une IDR positive. L'IDR peut être négative chez les patients sous corticostéroïdes depuis plus ≥ 1 mois, sous thiopurines ou méthotrexate depuis ≥ 3 mois, sous infliximab ou pendant une MICI active sans immunosuppression.

Les tests IGRA sont le QuantiFERON-TB Gold et le T-SPOT. Les IGRA sont plus susceptibles d'être positifs chez les personnes récemment infectées par *M.tuberculosis*. L'un des avantages des IGRA est l'absence de réactivité croisée avec le BCG ou avec des mycobactéries atypiques, à l'exception de *M.kansasii, M.marinum* et *M.szulgai*.

Les tests IGRA doivent précéder ou être concomitants à l'IDR, car l'IDR peut augmenter la production d'interféron dans les tests IGRA et donc induire un faux positif.

Il est important de noter qu'une IDR positive ou un test IGRA positif peuvent rester positifs après un traitement antituberculeux réussi.

Chimioprophylaxie

Les patients avec un diagnostic d'infection tuberculeuse latente avant un traitement par biothérapie ou à petites molécules ou par des stéroïdes systémiques à forte dose prolongée doivent être traités avec un schéma thérapeutique complet [EL1]. Dans les autres situations, il convient de demander l'avis d'un spécialiste. En cas d'ITL et de MICI active, le traitement par biothérapie ou à petites molécules doit être retardé d'au moins 4 semaines après le début de la chimioprophylaxie, sauf en cas d'urgence clinique et après l'avis d'un spécialiste [EL5]. En cas de tuberculose maladie active, le traitement par biothérapie ou à petites molécules doit être retardé d'au moins 2 mois après le début du traitement antituberculeux. Le schéma classique de chimioprophylaxie antituberculeuse est basé sur l'isoniazide pendant 6 à 9 mois.

Infections bactériennes

Infection à Streptococcus pneumoniae et vaccination

Les patients atteints de MICI ont un risque accru d'infection pneumococcique et un risque 2 à 3 fois plus élevé de maladie invasive à pneumocoque (méningite et bactériémie). Ce risque est présent dans les 5 années précédant le diagnostic de MICI, ce qui suggère une vulnérabilité inhérente à la maladie sous-jacente (62). L'une des infections les plus répandues chez les patients immunodéprimés atteints de MICI est la pneumonie bactérienne (3). La mortalité à 1 an est plus faible chez les patients atteints de MICI vaccinés contre le pneumocoque [2,1 %] par rapport à ceux non vaccinés [4,5 %].

La vaccination contre le pneumocoque doit être recommandée pour tous les patients atteints de MICI (EL3)

Deux vaccins antipneumococciques sont désormais disponibles : le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique [PPSV23] et le vaccin 13-valent pneumococcique conjugués [PCV13]. La vaccination antipneumococcique par rappel (PCV13 premier puis PPSV23, avec un intervalle d'au moins 8 semaines entre les deux vaccinations) est désormais approuvée sur la base des recommandations du CDC et de la Société européenne de microbiologie clinique et des maladies infectieuses pour les jeunes enfants et les adultes > 65 ans et les patients à risque de maladie pneumococcique. Un taux de séroprotection légèrement inférieur a été observé chez les patients sous anti-TNF (63).

Infection à Legionella pneumophila

Les traitements immunosuppresseurs confèrent un risque élevé d'infection par *L.pneumophila*, souvent au début de la première année de traitement par immunomodulateur ou agent anti-TNF. Des infections invasives à *L.pneumophila*, dont certaines avec une issue fatale, ont été signalées chez des patients sous immunomodulateurs pour une MICI ou des affections rhumatologiques.

Le diagnostic repose sur une culture microbiologique appropriée des crachats et une PCR en temps réel sur des échantillons respiratoires. La PCR fournit des résultats dans un laps de temps court, mais son accès peut être limité. La détection d'antigène dans l'urine [détecte uniquement *L.pneumophila* sérogroupe 1 qui représente 70 à 80 % des cas] peut être facilement réalisée. Chez les patients immunodéprimés atteints de pneumonie, les antibiotiques dirigés contre les légionelles, tels que les macrolides et les fluoroquinolones respiratoires, doivent être privilégiés (64).

Les patients atteints de MICI sous traitement immunosuppresseur avec une pneumonie doivent être testés pour *Legionella pneumophila* [EL4]. En cas d'infection à *Legionella pneumophila*, les agents immunosuppresseurs doivent être temporairement suspendus jusqu'à la résolution de l'infection active [EL5].

Infection à Salmonella et Listeria

Chez les patients MICI, des infections invasives à *Salmonella spp.* ont été rapportées chez les patients sous IS. Le diagnostic repose sur la recherche de *Salmonella spp.* dans le sang, les selles ou l'urine. La salmonellose se traite avec des antibiotiques de type fluoroquinolones ou céphalosporines de troisième génération (65).

La *L.monocytogenes* provoque principalement une septicémie et une méningite sévères accompagnées d'une mortalité considérable. Le diagnostic repose sur des cultures microbiologiques appropriées du sang et du liquide céphalo-rachidien. Une suspicion diagnostique doit être évoquée chez les patients sous traitement immunosuppresseur qui présentent des signes et des symptômes de méningite ou d'autres symptômes neurologiques. Le traitement de *L.monocytogenes* repose sur l'ampicilline, l'amoxicilline, ou en cas d'allergie à la pénicilline, triméthoprime/ sulfaméthoxazole [TMP-SMX] (66).

La prévention des infections à *Salmonella spp.* et à *L.monocytogenes* reposent sur une hygiène alimentaire et des choix alimentaires d'éviction (comme éviter les œufs crus, le lait non pasteurisé, le fromage au lait cru et la viande insuffisamment cuite ou crue).

Les patients recevant des agents immunosuppresseurs sont à risque d'infections plus sévères à *Salmonella enteritidis* et *typhimurium* [EL4] et d'infections neurologiques à *Listeria monocytogenes* [EL4]. L'incidence des infections à *L.monocytogenes* est plus élevée chez les patients traités par anti-TNF par rapport aux autres agents immunosuppresseurs [EL4]. Le traitement immunosuppresseur doit être temporairement suspendu jusqu'à la résolution de l'infection active [EL5].

Infection à Clostridioides difficile (ICD)

La MICI est un facteur de risque indépendant d'infection à *C.difficile* (anciennement *Clostridium difficile*), même en l'absence de facteurs de risque traditionnels tels que la prise d'antibiotiques et l'hospitalisation. L'ICD est significativement plus fréquente chez les patients en poussée de MICI et chez les malades avec une atteinte colique (67). Les médicaments immunosuppresseurs ont probablement un impact sur le risque de survenue d'ICD dans les MICI comme le montre une méta-analyse récente sur l'utilisation de biothérapie (principalement des agents anti-TNF) [OR 1,65] (67). Le vedolizumab pourrait également favoriser des infections à CD (11).

L'ICD impacte négativement le pronostic des MICI avec un risque significativement plus élevé de colectomie à long terme [OR : 2,22] et de mortalité à court [OR 3,84] et long terme [OR 3,65] (67,68).

Le dépistage de l'infection à *C.difficile* (CD) est recommandé à chaque poussée de la maladie chez les patients atteints de MICI et en particulier chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur [EL3].

Le diagnostic d'ICD nécessite la détection de *C.difficile* toxigène dans les selles et un tableau clinique compatible (diarrhée). Un algorithme en deux étapes avec un test initial très sensible (VPN élevée) tel que le dosage immuno-enzymatique de l'antigène glutamate déshydrogénase [GDH] ou des techniques d'amplification d'acide nucléique doit être utilisé, suivi d'un second test à haute spécificité, tel que les dosages immuno-enzymatiques de la toxine A/B (VPP élevée) [EL3].

Les échantillons dont le premier test est négatif peuvent être signalés comme négatifs. En revanche les patients avec un test initial positif (GDH ou PCR ADN) devront avoir un deuxième résultat de test de confirmation positif (exemple dosage toxine) pour être classés de manière fiable comme ayant une ICD.

L'endoscopie n'est pas recommandée comme outil de diagnostic de l'infection à *C.difficile* dans les MICI car les pseudomembranes sont rarement trouvées et leur absence n'exclut pas l'infection.

Traitement de l'infection à C.difficile **(cf. tableau 1)**

La vancomycine et la fidaxomicine par voie orale pendant 10 jours sont d'une efficacité comparable dans le traitement des ICD non sévères [EL1]. Pour les ICD sévères, le métronidazole intraveineux doit être ajouté à la vancomycine orale pendant 10 jours [EL3]. Le traitement des

Tableau 1 : Options de traitement pour la colite à *C.difficile*

	Options de traitement*	Remarques
Épisode initial simple (10 jours de traitement)	VANCO 125 mg par voie orale 4 fois par jour OU FDX 200 mg par voie orale 2 fois par jour	FDX moins disponible que VANCO
	OU métronidazole, 500 mg par voie orale 3 fois par jour	Si les médicaments ci-dessus ne sont pas disponibles
Initiale sévère (hypotension ou choc, iléus, mégacôlon)	VANCO 500 mg 4 fois par jour (par voie orale, sonde nasogastrique ou rectale) PLUS métronidazole intraveineux (500 mg toutes les 8h)	Si iléus : envisager d'ajouter une instillation rectale de VANCO (lavement rétention : 500 mg dans 100 ml, 4 fois par jour)
Première récidive	VANCO 125 mg par voie orale 4 fois par jour pendant 10 jours	Si le métronidazole a été utilisé pour l'épisode initial
	Régime prolongé décroissant de VANCO (p. ex., 125 mg 4 fois par jour pendant 10 à 14 jours, 2 fois par jour pendant une semaine, une fois par jour pendant une semaine, puis tous les 2 ou 3 jours pendant 2 à 8 semaines) OU FDX 200 mg deux fois par jour pendant 10 jours	Si VANCO utilisée pour l'épisode initial
Deuxième récidive et suivantes	VANCO en régime décroissant OU VANCO 125 mg par voie orale 4 fois pendant 10 jours suivi de rifaximine 400 mg 3 fois par jour pendant 20 jours OU FDX 200 mg 2 fois par jour pendant 10 jours OU Transplantation de microbiote fécal	

**Adapté des directives de pratique clinique pour l'infection à* C.difficile*, mise à jour 2017 de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) et de la Society for healthcare Epidemiology of America (SHEA). 389*
VANCO : vancomycine, FDX : fidaxomicine.

récidives d'ICD comprend la vancomycine orale, la fidaxomicine, la transplantation fécale de microbiote [EL3] et le bezlotoxumab (anticorps monoclonal anti-toxine B) [EL5]. En cas d'ICD, le maintien d'un traitement immunosuppresseur doit être soigneusement envisagé sur la base d'une évaluation du rapport bénéfice/ risque et d'un jugement clinique [EL5].

L'excrétion asymptomatique des spores de *C.difficile* peut se poursuivre pendant des semaines après la résolution des symptômes. La réponse au traitement doit être basée uniquement sur l'évaluation clinique chez les patients non-MICI. Cependant, chez les patients atteints de MICI, les symptômes liés à l'ICD peuvent chevaucher les symptômes liés aux poussées de la MICI, et ainsi créer des difficultés diagnostiques. Dans ce contexte, des tests répétés chez les patients souffrant de diarrhée sous traitement ICD peuvent être envisagés pour guider la prise en charge, malgré le risque de résultats faussement positifs (69).

Infections parasitaires et fongiques

Le risque d'infection fongique dans les MICI est faible. Les infections systémiques sont exceptionnelles, mais la mortalité est élevée [EL4]. En dehors de *Pneumocystis jirovecii*, la chimioprophylaxie n'est pas indiquée. La chimioprophylaxie suite à une infection fongique systémique doit être discutée avec un infectiologue [EL5].

Concernant l'infection *à Pneumocystis jiroveci,* pour les patients atteints de MICI sous trithérapie immunosuppressive (y compris stéroïdes, méthotrexate, thiopurines, biothérapies), une prophylaxie standard par TMP-SMX doit être fortement envisagée [EL4].

Pour les personnes sous double traitement immunosuppresseur, une prophylaxie TMP-SMX peut également être envisagée, surtout si l'un d'entre eux est un inhibiteur de la calcineurine [EL4]. Le TMP-SMX doit également être envisagé pour toute combinaison de corticostéroïdes à forte dose, d'un faible nombre de lymphocytes ou d'utilisation d'inhibiteurs de JAK [EL5] (70).

Le dépistage des infections parasitaires ou fongiques doit être envisagé chez les résidents des zones endémiques ou ayant des antécédents de voyage en zones endémiques [EL5].

Vaccination et dépistage avant de commencer un traitement immunosuppresseur

Plusieurs études ont montré que les patients atteints de MICI, bien qu'à risque, ne sont pas vaccinés de manière appropriée (71).

Quelques aspects généraux doivent être pris en compte : Furer *et al* (72).

- Le programme de vaccination individualisé doit être expliqué au patient par le spécialiste des MICI, fournissant ainsi une base pour une prise de décision partagée. Le programme doit être mis en œuvre conjointement par le médecin de premier recours, l'équipe MICI et le patient.
- La vérification du statut vaccinal, au début de la maladie, puis tous les ans, est recommandée en particulier pour le recours à des vaccinations spécifiques aux MICI.
- Il n'y a aucune preuve que la vaccination chez les patients atteints de MICI provoque une poussée de la maladie.
- Le succès de la vaccination peut être compromis par l'immunosuppression.
- Le vaccin doit être administré de préférence au cours de la maladie quiescente, si possible avant de commencer l'immunosuppression.
- Si la vaccination doit être administrée pendant l'immunosuppression, utiliser la période d'immunosuppression la plus faible (tenir compte de la demi-vie d'élimination du médicament).
- La vaccination des contacts étroits est une « stratégie cocon » très importante.
- La vaccination par un vaccin vivant est généralement considérée comme dangereuse pendant l'immunosuppression.

Vaccins vivants chez l'hôte immunodéprimé dans les MICI

Les vaccins vivants chez les patients atteints de MICI recevant un traitement immunosuppresseur sont généralement considérés comme dangereux. Il est recommandé d'attendre au moins 1 à 6 mois après l'arrêt du traitement immunosuppresseur avant l'administration d'un vaccin vivant [EL5]. La décision d'administrer un vaccin vivant doit être envisagée au cas par cas [EL5].

Dans le **tableau 2**, vous retrouverez le délai suggéré entre l'arrêt des immunosuppresseurs et la vaccination vivante, en tenant compte de la demi-vie d'élimination du médicament.

Idéalement, les vaccins vivants doivent être administrés avant le début du traitement immunosuppresseur avec un intervalle de sécurité. De même, pour la reprise de l'immunosuppresion lorsque le traitement a été interrompu pour faciliter l'administration de vaccins vivants. Dans les deux cas, un intervalle minimum de 3 à 4 semaines est nécessaire pour couvrir la période d'incubation et la clairance du virus vaccinal.

Une revue systématique de 64 études sur la vaccination dans des populations immunodéprimées a démontré que les événements indésirables secondaires à la vaccination vivante sont relativement rares (73). Néanmoins, il manque des preuves concluantes pour soutenir la vaccination vivante de routine chez les patients atteints de MICI sous traitement immunosuppresseur.

Calendrier vaccinal pour les patients atteints de MICI sous IS

Un aperçu du calendrier de vaccination des adultes pour les patients atteints de MICI est présenté dans le **tableau 3**. Voici les recommandations françaises concernant les vaccinations des immunodéprimés mises à jour régulièrement (https://vaccination-info-service.fr/) :

- Vérifier avant la mise en place du traitement que le calendrier vaccinal est à jour concernant les vaccins habituels de la population adulte, diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, méningocoque de type C (jusqu'à l'âge de 24 ans),

Tableau 2 : Délai suggéré entre l'arrêt des immunosuppresseurs et la vaccination vivante, en tenant compte de la demi-vie d'élimination du médicament

Médicament	Demi-vie d'élimination	Arrêt avant vaccins vivants	Reprise après vaccins vivants
Stéroïdes >20 mg/jour, >14 jours	2 à 3 heures	1 mois	1 mois
Thiopurines	Plusieurs jours (6-TGN)	3 mois	1 mois
Méthotrexate faible dose (≤0,4 mg/kg/semaine)	3–10 heures	1 mois	1 mois
Ciclosporine [d,e]	8,4 h	1 mois	1 mois
Tacrolimus [e]	23–46 heures	1 mois	1 mois
Tofacitinib	3h	1 mois	1 mois
Infliximab	7 à 12 jours	3 mois	1 mois
Adalimumab	Environ 2 semaines	3 mois	1 mois
Golimumab	Environ 2 semaines	3 mois	1 mois
Certolizumab	Environ 2 semaines	3 mois	1 mois
Védolizumab [f]	25 jours	3–4 mois	1 mois
Ustekinumab	Environ 19 jours	3 mois	1 mois

Tableau 3 : Calendrier de vaccinations adultes pour des patients atteints de MICI

Programme de vaccination spécifique aux MICI	Dosage, horaire et remarques	Type de vaccination	Au diagnostic	Au diagnostic et pendant le suivi	avant un traitement IS
Grippe inactivée (trivalente/quadrivalente ou forte dose)	Vaccination annuelle recommandée pour tous les patients sous traitement immunosuppresseur, selon les directives nationales	Vaccin inactivé		Oui	Oui
Zona recombinant (RZV)	Pour tous les patients ≥ 50 ans. Envisager chez les patients de moins de 50 ans présentant un risque accru d'infection par le zona	Vaccin inactivé			Oui
Zona vivant [ZVL]	N'utiliser que si le VRZ n'est pas disponible et que chez le patient immunocompétent	**Vaccin vivant atténué** [a]			Oui
Conjugué pneumococcique 13-valent [PCV13] et polysaccharide 23-valent [PPSV23]	Dose unique de PCV13 suivie de PPSV23 après 8 semaines, et d'un rappel PPSV23 après 5 ans. Rappel PPSV23 supplémentaire selon les directives nationales. Si le PPSV23 a été fourni en premier, administrer une dose unique de PCV13 après 1 an et un rappel de PPSV23 après 5 ans.	Vaccin inactivé	Oui	Oui	Oui
Hépatite A [b]	Calendrier et dosage selon les directives nationales	Vaccin inactivé		Oui	
Papillomavirus humain	Chez les garçons et les filles de 11 à 19 ans révolus avec un schéma en 3 doses	Vaccin inactivé	Oui	Oui	
Hépatite B	Série à trois doses. Un rappel supplémentaire peut être nécessaire selon le niveau de séroprotection. Les titres doivent être vérifiés régulièrement	Vaccin inactivé	Oui	Oui	Oui

Programme de vaccination systématique	Dosage, horaire et remarques	Type de vaccination	Au diagnostic	Au diagnostic et pendant le suivi	avant un traitement IS
Tétanos, diphtérie, coqueluche	Si déjà vacciné, dose unique de Tdap, puis Td ou Tdap tous les 10 ans selon les directives nationales	Vaccin inactivé	Oui	Oui	
Vaccins contre le méningocoque [d]	Pour les patients à haut risque de méningococcie invasive. Calendrier et dosage selon les directives nationales	Vaccin inactivé	Oui	Oui	
Rougeole, oreillons, rubéole (ROR)	Les adultes sans preuve d'immunité doivent recevoir 2 doses séparées d'au moins 28 jours	**Vaccin vivant atténué**	Oui		Oui
Varicelle	Deux doses à 4–8 semaines d'intervalle uniquement chez les patients sans antécédent de varicelle ou de zona, sans vaccination antérieure et avec une sérologie négative pour la varicelle-zona	**Vaccin vivant atténué**	Oui		Oui
Poliomyélite (poliovirus parentéral inactivé)	Calendrier et dosage selon les directives nationales	Vaccin inactivé	Oui	Oui	
SRAS-CoV-2	Calendrier et dosage selon les directives nationales	Vaccin inactivé	Oui	oui	Oui

MICI, maladie inflammatoire de l'intestin.
[a] Les vaccins vivants atténués sont généralement contre-indiqués chez les patients sous traitement immunosuppresseur.
[b] Les indications de la vaccination contre l'hépatite A varient selon les pays, la vaccination est nécessaire avant de se rendre dans des zones d'endémie.
[d] Pas systématiquement utilisé chez les patients adultes atteints de MICI à moins qu'un facteur de risque de méningococcie invasive ne soit présent ; chez les patients pédiatriques, les vaccins sont administrés conformément aux directives nationales et systématiquement utilisés si des facteurs de risque sont présents.

- Les vaccins contre le pneumocoque, la grippe, *Haemophilus influenzae de type B*, l'hépatite B et, parfois, le méningocoque B selon les risques sont recommandés.
- Le vaccin contre les infections à *papillomavirus Humain* (HPV) est recommandé également pour les garçons et les filles jusqu'à 19 ans.

Les vaccins vivants atténués (rougeole, oreillons, rubéole, fièvre jaune, varicelle, etc.) sont contre-indiqués si l'on prend un traitement immunosuppresseur. Les vaccins vivants atténués doivent être décalés à 12 mois après la naissance si la mère de l'enfant à vacciner est traitée par infliximab.

Il est important que les personnes de **l'entourage proche** d'un patient recevant un traitement immunosuppresseur (enfant ou adulte) soient à jour de leur vaccination contre la rougeole et la varicelle (si elles n'ont pas eu la maladie) et qu'elles soient vaccinées contre la grippe. Cela permet d'éviter qu'elles transmettent ces infections à la personne traitée par immunosuppresseurs.

Conclusion

Les patients traités par immunosuppresseurs, biothérapies et inhibiteur de JAK ont un risque supérieur d'infections opportunistes mais ce risque ne doit pas être un frein à la mise en route des traitements. Il est important de connaître les facteurs de risques et les infections opportunistes associées afin d'informer le patient et son médecin traitant sur ces risques.

La maîtrise du diagnostic et de la prise en charge des infections opportunistes est essentielle car le médecin prescripteur hépato-gastro-entérologue est souvent le premier sollicité par son patient ou les autres professionnels de santé pour la conduite à tenir.

Bibliographie

1. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, *et al*. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009;3:47–91.
2. Rahier JF, Magro F, Abreu C, *et al*. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:443–68.
3. Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2018;155:337–46.e10.
4. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, *et al*. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:929–36.
5. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, *et al*. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1409–22.
6. Tosca J, Garcia N, Pascual I, *et al*. Clinical assessment of risk factors for infection in inflammatory bowel disease patients. *Int J Colorectal Dis* 2020;35:491–500.

7. Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, Takeuchi Y, Watanabe M. A prospective analysis of the incidence of and risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2013;48:595–600.

8. Cottone M, Kohn A, Daperno M, *et al*. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:30–5.

9. Singh S, Facciorusso A, Dulai PS, Jairath V, Sandborn WJ: Comparative risk of serious infections with biologic and/or immunosuppressive therapy in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:69–81.e3.

10. Wheat CL, Ko CW, Clark-Snustad K, Grembowski D, Thornton TA, Devine B. Inflammatory Bowel Disease [IBD] pharmacotherapy and the risk of serious infection: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2017;17:52.

11. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, *et al*. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017;66:839–51.

12. Bye WA, Jairath V, Travis SPL. Systematic review: the safety of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:3–15.

13. Pawar A, RJGautam N, Kim SC. Risk of admission to hospital for serious infection after initiating tofacitinib versus biologic DMARDs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020;2:PE84–98.

14. Li X, Andersen KM, Chang HY, Curtis JR, Alexander GC. Comparative risk of serious infections among real-world users of biologics for psoriasis or psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:285–91.

15. Shukla T, Singh S, Tandon P, McCurdy JD. Corticosteroids and thiopurines but not tumor necrosis factor antagonists are associated with cytomegalovirus reactivation in inflammatory bowel disease. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:394–401.

16. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, *et al*. CESAME Study Group. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374:1617–25.

17. Allegretti JR, Barnes EL, Cameron A. Are patients with inflammatory bowel disease on chronic immunosuppressive therapy at increased risk of cervical high-grade dysplasia/cancer? A meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1089–97.

18. Ning L, Liu R, Li S, *et al*. Increased risk of herpes zoster infection in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39:219–27.

19. Olivera P, Lasa J, Bonovas S, *et al*. Safety of Janus kinase inhibitors in patients with inflammatory bowel diseases or other immune-mediated dis- eases: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.001.

20. Abreu C, Sarmento A, Magro F. Screening, prophylaxis and counselling before the start of biological therapies: a practical approach focused on IBD patients. *Dig Liver Dis* 2017;49:1289–97.

21. Loras C, Gisbert JP, Mínguez M, *et al*. REPENTINA study; GETECCU [Grupo Español de Enfermedades de Crohn y Colitis Ulcerosa] Group. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut* 2010;59:1340–6.

22. Jiang HY, Wang SY, Deng M, *et al*. Immune response to hepatitis B vaccination among people with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2017;35:2633–41.

23. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, *et al*. EASL 2017, Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370–98.

24. Loras C, Gisbert JP, Saro MC, *et al*. REPENTINA study, GETECCU group [Grupo Español de trabajo de Enfermedades de Crohn y Colitis Ulcerosa]. Impact of surveillance of hepatitis B and hepatitis C in patients with inflammatory bowel disease under anti-TNF therapies: multicentre prospective observational study [REPENTINA 3]. *J Crohns Colitis* 2014;8:1529–38.

25. Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, *et al*. BIOGEAS Study Group. Hepatitis B virus [HBV] reactivation in patients receiving tumor necrosis factor [TNF]-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine* 2011;90:359–71.

26. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 2018;68:1256–71.

27. Fink DL, Hedley L, Miller RF. Systematic review of the efficacy and safety of biological therapy for inflammatory conditions in HIV-infected individuals. *Int J STD AIDS* 2017;28:110–9.

28. Shale MJ, Seow CH, Coffin CS, Kaplan GG, Panaccione R, Ghosh S. Review article: chronic viral infection in the anti-tumour necrosis factor therapy era in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:20–34.

29. Winthrop KL, Melmed GY, Vermeire S, *et al*. Herpes zoster infection in patients with ulcerative colitis receiving tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:2258–65.

30. Khan N, Patel D, Trivedi C, *et al*. Overall and comparative risk of herpes zoster with pharmacotherapy for inflammatory bowel diseases: a nation- wide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1919–27.e3.

31. Côté-Daigneault J, Peerani F, MacMahon E, Delaporte E, Rahier JF, Colombel JF. Management and prevention of herpes zoster in the immunocompromised inflammatory bowel disease patient: a clinical quandary. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:2538–47.

32. Khan N, Trivedi C, Kavani H, Medvedeva E, Lewis J, Yang YX. Efficacy of live attenuated herpes zoster vaccine in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1341–7.

33. 101. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/shingrix.

34. Zhang WX, Ma CY, Zhang JG, *et al*. Effects of cytomegalovirus infection on the prognosis of inflammatory bowel disease patients. *Exp Ther Med* 2016;12:3287–93

35. McCurdy JD, Jones A, Enders FT, *et al*. A model for identifying cyto- megalovirus in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:131–7.

36. Wu XW, Wu L, Ji HZ, Wang FY. Relationship between cytomegalovirus infection and steroid resistance in inflammatory bowel disease: a meta- analysis. *Dig Dis Sci* 2015;60:3203–8.

37. Tandon P, James P, Cordeiro E, *et al*. Diagnostic accuracy of blood- based tests and histopathology for cytomegalovirus reactivation in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:551–60.

38. Roblin X, Pillet S, Oussalah A, *et al*. Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2001–8.

39. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, *et al*. Transplantation Society International CMV Consensus Group. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ trans- plantation. *Transplantation* 2013;96:333–60.

40. McCurdy JD, Enders FT, Jones A, *et al*. Detection of cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: where to biopsy and how many biopsies? *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:2833–8.

41. Shukla T, Singh S, Tandon P, McCurdy JD. Corticosteroids and thiopurines but not tumor necrosis factor antagonists are associated with cytomegalovirus reactivation in inflammatory bowel disease. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:394–401.

42. Bontà J, Zeitz J, Frei P, *et al*. Cytomegalovirus disease in inflammatory bowel disease: epidemiology and disease characteristics in a large single center experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:1329–34.

43. Kopylov U, Eliakim-Raz N, Szilagy A, Seidman E, Ben-Horin S, Katz L. Antiviral therapy in cytomegalovirus-positive ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20:2695–703.

44. Shukla T, Singh S, Loftus EV Jr, Bruining DH, McCurdy JD. Antiviral therapy in steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:2718–25.

45. Linton MS, Kroeker K, Fedorak D, Dieleman L, Fedorak RN. Prevalence of Epstein-Barr Virus in a population of patients with inflammatory bowel disease: a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1248–54.

46. Dayharsh GA, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, *et al*. Epstein-Barr virus-positive lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2002;122:72–7.

47. Afif W, Sandborn WJ, Faubion WA, *et al*. Risk factors for lymphoma in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1384–9.

48. Tinsley A, Navabi S, Williams ED, *et al*. Increased risk of influenza and influenza-related complications among 140,480 patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25:369–76.

49. Uyeki TM, Bernstein H, Bradley JS. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis* 2019;68:e1–47.

50. Launay O, Abitbol V, Krivine A, *et al*. MICIVAX Study Group. Immunogenicity and safety of influenza vaccine in inflammatory bowel disease patients treated or not with immunomodulators and/or biologics: a 2-year prospective study. *J Crohns Colitis* 2015;9:1096–107.

51. Li M, Yang QF, Cao Q, *et al*. High-risk human papilloma virus infection and cervical neoplasm in female inflammatory bowel disease patients: a cross-sectional study. *Gastroenterol Rep* 2019;7:338–44.

52. Rungoe C, Simonsen J, Riis L, *et al*. Inflammatory bowel disease and cervical neoplasia: a population-based nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:693–700.e1.

53. Marehbian J, Arrighi M, Hass S, Tian H, Sandborn W, Adverse events as- sociated with common therapy regimens for moderate-to-severe Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2524–33.

54. Allocca M, Fiorino G, Zallot C, *et al*. Incidence and patterns of COVID- 19 among inflammatory bowel disease patients from the Nancy and Milan cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2134–5.

55. Ungaro RC, Brenner EJ, Gearry RB, *et al*. Effect of IBD medications on COVID-19 outcomes: results from an international registry. *Gut*2021;70:725–32.

56. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, *et al*. Biologic therapies and risk of infection and malignancy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1385–97.e10.

57. Winthrop KL, Park SH, Gul A, *et al*. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1133–8.

58. Abitbol Y, Laharie D, Cosnes J, *et al*. GETAID. Negative screening does not rule out the risk of tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease undergoing anti-TNF treatment: a descriptive study on the GETAID cohort. *J Crohns Colitis* 2016;10:1179–85.

59. Kedia S, Mouli VP, Kamat N, *et al*. Risk of tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease on infliximab or adalimumab is dependent on the local disease burden of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2020;115:340–9.

60. Wong SH, Gao Q, Tsoi KK, *et al*. Effect of immunosuppressive therapy on interferon γ release assay for latent tuberculosis screening in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2016;71:64–72.

61. https://www.hcsp.fr

62. Kantsø B, Simonsen J, Hoffmann S, Valentiner-Branth P, Petersen AM, Jess T. Inflammatory bowel disease patients are at increased risk of invasive pneumococcal disease: a nationwide Danish cohort study 1977- 2013. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1582–7.

63. Kantsø B, Halkjær SI, Thomsen OØ, *et al*. Immunosuppressive drugs im- pairs antibody response of the polysaccharide and conjugated pneumococcal vaccines in patients with Crohn's disease. *Vaccine* 2015;33:5464–9.

64. Centers for Disease Control and Prevention. *Legionnaires Disease Diagnosis, Treatment*. 2020. https://www.cdc.gov/legionella/clinicians/diagnostic-testing.html Accessed March 11, 2020.

65. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006;54:2368–76.

66. Horigome R, Sato H, Honma T, Terai S. Septicemic listeriosis during adalimumab- and golimumab-based treatment for ulcerative colitis: case presentation and literature review. *Clin J Gastroenterol* 2020;13:22–5.

67. Balram B, Battat R, Al-Khoury A, *et al*. Risk factors associated with Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease: a system- atic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2019;13:27–38.

68. Chen XL, Deng J, Chen X, Wan SS, Wang Y, Cao Q. High incidence and morbidity of Clostridium difficile infection among hospitalized patients with inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *J Dig Dis* 2019;20:460–6.

69. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, *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* 2018;66:987–94.

70. Long MD, Farraye FA, Okafor PN, Martin C, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk of pneumocystis jiroveci pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1018–24.

71. Jung YS, Park JH, Kim HJ, *et al*. Insufficient knowledge of Korean gastroenterologists regarding the vaccination of patients with inflammatory bowel disease. *Gut Liver* 2014;8:242–7.

72. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, *et al*. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79:39–52.

73. Croce E, Hatz C, Jonker EF, Visser LG, Jaeger VK, Bühler S. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplant- ation or after bone-marrow transplantation - a systematic review of randomised trials, observational studies and case reports. *Vaccine* 2017;35:1216–26.

5

Les cinq points forts

- Les patients atteints de MICI traités par immunomodulateurs (corticoïdes, immunosuppresseurs et biothérapies) en particulier en association, sont à risque d'infections opportunistes. Les autres facteurs de risque sont la dénutrition, l'obésité, les comorbidités, l'activité de la maladie et l'âge avancé.
- Le dépistage sérologique des hépatites A, B, C, du VIH, du virus d'Epstein-Barr, du cytomégalovirus, du virus varicelle-zona est recommandé pour tous les patients atteints de MICI au diagnostic et surtout avant un traitement immunomodulateur. Un frottis cervico utérin pour le dépistage du papillomavirus humain est également recommandé.
- Le risque augmenté de réactivation de l'infection tuberculeuse latente chez les patients traités par des biothérapies ou des inhibiteurs de JAK justifie un dépistage systématique avant l'instauration et / ou le changement de traitement immunomodulateur. Chez les travailleurs du domaine de la santé atteints de MICI sous anti-TNF, le risque d'infection à *M.tuberculosis* est accru et un dépistage régulier de la tuberculose est recommandé.
- Les vaccinations contre le pneumocoque, la grippe, *l'Haemophilus influenzae B*, l'hépatite B et le Papillomavirus humain pour les garçons et les filles jusqu'à 19 ans sont recommandées chez les patients atteints de MICI sous immunomodulateur.
- Le dépistage de l'infection à *Clostridioides difficile* est recommandé à chaque poussée de la maladie chez les patients atteints de MICI, en particulier chez les patients recevant un traitement immunomodulateur.

NOTES

Prise en charge du cancer anal

Laurent SIPROUDHIS

Service des Maladies de l'Appareil Digestif CHU Pontchaillou 35000 Rennes, France
laurent.siproudhis@chu-rennes.fr

LIENS D'INTÉRÊT

Aucun

MOTS-CLÉS

Dysplasie anale, human papilloma virus, carcinome épidermoïde avancé

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction et position du problème

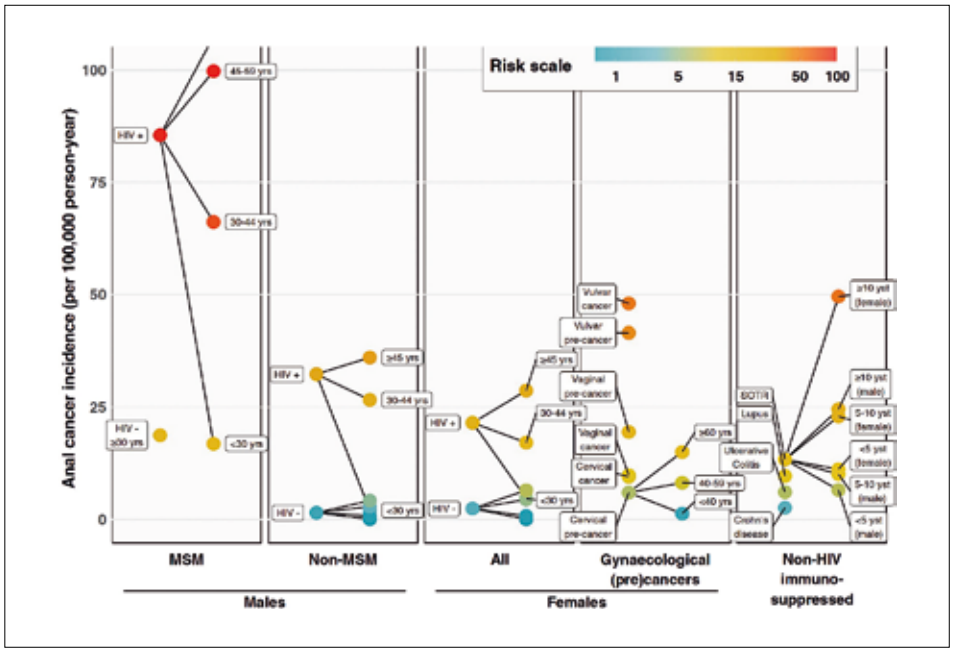
Longtemps considéré comme un cancer rare, le cancer de l'anus représente 3 à 6 % des cancers digestifs et son incidence est en augmentation (1). Le cancer de l'anus a la particularité d'être un cancer viro-induit dans l'immense majorité des cas et le virus en cause, Human Papillomavirus (HPV), de loin l'infection sexuellement transmise la plus fréquente. Il s'agit, près de neuf fois sur dix, d'un carcinome épidermoïde présentant des stigmates d'intégration virale HPV (2). C'est un cancer d'assez bon pronostic dans les formes non métastatiques mais de plutôt mauvais pronostic dans les formes dites « avancées » (récidives non résécables et/ ou métastatiques). De fait, il ne s'agit plus d'un recrutement de recours : l'ensemble du monde gastro-entérologique est aujourd'hui concerné par sa prise en charge. Indépendamment de la prise en charge oncologique spécifique, la sollicitation s'entend à deux niveaux : celui du dépistage et de la prise en charge des lésions précancéreuses d'une part, celui du diagnostic lésionnel et du suivi des cancers invasifs d'autre part. Les récentes recommandations pour la pratique clinique de la Société Nationale Française de Colo Proctologie (SNFCP 2023), de l'European Society of Medical Oncology (ESMO 2021) et la mise à jour du Thésaurus (SNFGE 2022) en font un vrai sujet d'actualités (3).

Qui est à risque de cancer de l'anus et quelles sont les conditions précancéreuses ?

L'augmentation d'incidence du cancer de l'anus s'observe particulièrement dans certains groupes dits à risque représentés par les personnes vivant avec le VIH et notamment les hommes ayant une sexualité avec des hommes. Les autres groupes à risque sont représentés par les personnes ayant un antécédent personnel de cancer induit par le papillomavirus humain (HPV), notamment gynécologique, et les femmes ayant une transplantation d'organe solide après plusieurs années d'évolution (**figure 1**) (4). La quantification du risque peut désormais être mesurée par une échelle de risque qui tient compte du taux incident de cancer dans la population considérée. Dans les récentes recommandations de la SNFCP, le dépistage systématique est proposé aux personnes ayant un niveau de risque supérieur 40 pour 100 000 patients/année (**figure 1**). L'apparition du cancer est précédée de lésions précancéreuses dites de dysplasie anale : HSIL (High Squamous Intrepithelial Lesion) définit les lésions dysplasiques de haut grade du canal anal qui sont la cible du diagnostic et du traitement. Elles peuvent être définies en cytologie (cHSIL) ou en histologie (pHSIL). pHSIL comprend l'ensemble des lésions histologiques AIN2+ (Anal

FMC HGE : Organisme certifié Qualiopi pour la catégorie "actions de formation"

Figure 1 : échelle de risque du cancer de l'anus dans les sous populations les plus exposées (1)



MSM : homme ayant une sexualité anale avec un homme
SOTR : personne ayant eu une transplantation d'organe solide

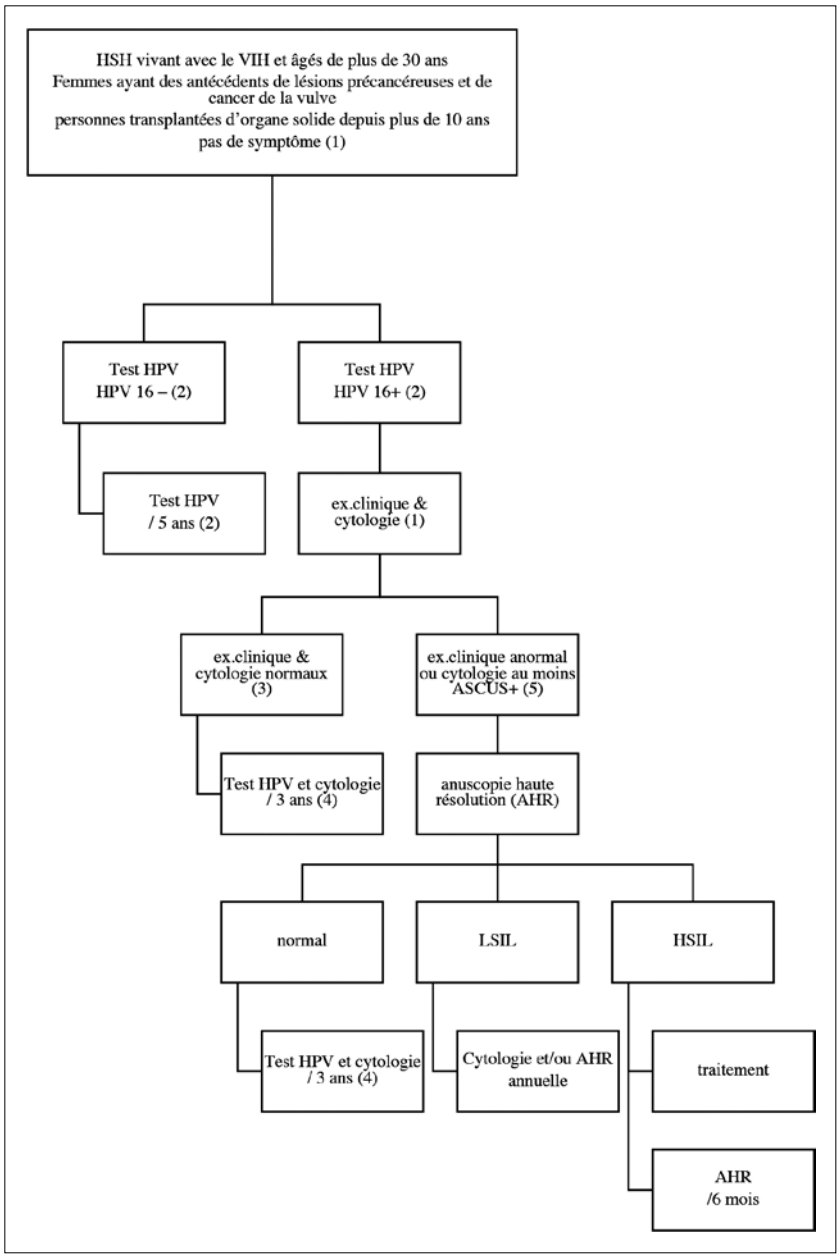
Intraepithelial Neoplasia). L'histoire naturelle de la dysplasie anale et du carcinome épidermoïde invasif conditionne les stratégies de dépistage. Dans la cohorte prospective australienne menée pendant trois ans au sein d'une population d'hommes ayant une sexualité avec des hommes ou mixte, le taux de clairance spontanée de la dysplasie de haut grade est élevé (22 pour 100 patients/années) et le taux de progression vers un cancer invasif bas (0,224 pour 100 patients/années pour les pHSIL). Les facteurs associés à la clairance des lésions en dysplasie de haut grade sont l'âge < 45 ans, des lésions dysplasiques de plus bas grade, une taille de lésion macroscopique plus petite et l'absence d'HPV 16 (5). Le délai médian entre le diagnostic de la dysplasie de haut grade et l'apparition d'une lésion invasive est supérieure à deux ans (6).

Conditions précancéreuses en 2023 : quelle stratégie de dépistage et de traitement ?

Le traitement des lésions précancéreuses diminue de moitié l'apparition du cancer invasif dans certaines populations à risque (7). Il est donc justifié de dépister les lésions de dysplasie et de les traiter. Le dépistage des lésions de dysplasie anale repose sur plusieurs types de tests. Une première catégorie est représentée par les tests de triage visant, de façon non invasive et par des marqueurs indirects, à identifier des signes microscopiques ou virologiques associés à la dysplasie du canal anal. Les principaux tests sont l'analyse cytologique d'un frottis (cytologie en phase de liquide), la sensibilisation par d'éventuels immunomarquages témoins indirects d'une prolifération cellulaire ou de l'intégration du génome viral dans la cellule. Les tests virologiques appartiennent à cette catégorie permettant, par méthode PCR, d'identifier des types d'HPV. Cette approche permet de caractériser les virus selon leurs propriétés oncogènes à haut ou bas risque. La recherche d'HPV 16 est au cœur des tests de triage (8). La réalisation d'un frottis de requiert pas de compétence particulière. Il est assez proche des conditions de réalisation d'un frottis gynécologique en utilisant une brossette souple spécifique qui est ensuite plongée dans un liquide de préservation (cytologie en phase liquide). La récupération du culot cellulaire permet à la fois une analyse cytologique et virologique. Il n'a, pour l'instant, pas de prise en charge et de remboursement pour ces tests. La seconde catégorie est représentée par des tests diagnostiques visant à identifier les lésions suspectes de dysplasie de haut grade du canal anal. Il ne s'agit donc pas de tests de triage mais d'examens de référence pour le diagnostic positif de la dysplasie et du cancer. L'examen clinique consciencieux avec un toucher anorectal, une anuscopie et la biopsie des zones d'intérêt est recommandé annuellement chez les personnes vivant avec le VIH (rapport Morlat). Cette méthode simple est cependant peu décrite dans les stratégies de dépistage et de suivi. L'anuscopie haute résolution (la colposcopie du gastro-entérologue) a vu, en revanche, sa procédure standardisée dans le sillage de recommandations européennes et impose un apprentissage (9). Cette méthode consiste à une analyse consciencieuse de la muqueuse du canal anal (et notamment de la zone transitionnelle) en utilisant un colposcope afin d'obtenir une magnification de l'image. L'endoscope souple de type coloscope n'est pas adapté à cette pratique. Une sensibilisation par application d'acide acétique à 5 % puis de Lugol permet de mieux caractériser les lésions de dysplasie de haut grade (classiquement très acidophiles et iodonégatives). Aujourd'hui, le nombre de centres et de praticiens français formés à cette technique est très limité et la diffusion des critères de qualité de l'examen également. L'ensemble de ces tests peut être combiné pour améliorer les performances diagnostiques et stratifier les modalités du dépistage. La SNFCP a proposé une stratégie de dépistage basée sur les tests de triage et de diagnostic résumée dans l'algorithme de la **figure 2**.

Les stratégies de traitement de la dysplasie reposent sur des procédés physiques qui ont pour objectif secondaire de limiter les processus cicatriciels et les handicaps fonctionnels. La photocoagulation infrarouge et l'électrocoagulation sont les plus utilisées. Les alternatives chimiques sont représentées par l'imiquimod. La vaccination n'a qu'un intérêt prophylactique et n'a pas de place actuellement dans les stratégies thérapeutiques de la dysplasie. Enfin, la chirurgie d'exérèse se conçoit dans les formes limitées, notamment lorsqu'il existe un doute sur la nature infiltrante de la

Figure 2 : stratégie de dépistage des lésions dysplasiques de l'anus (recommandations SNFCP 2023)



(1) L'examen clinique est indispensable en cas de symptôme. L'examen clinique est constitué d'une analyse visuelle et palpatoire de la région périanale, d'un toucher anal et rectal bas et d'une anuscopie attentive. La présence de lésions suspectes doit faire l'objet de biopsies. La palpation des aires inguinales fait partie de l'examen clinique. Cette exploration doit être réalisée dans l'année qui suit l'identification d'HPV16.

(2) La recherche de stigmates viraux d'infection HPV16 est au cœur des tests de triage car ce type viral est associé au carcinome épidermoïde du canal anal avec une prévalence très élevée. Cette stratégie limite le recours à une consultation spécialisée. L'histoire naturelle de l'infection HPV16 et la clairance autorisent un espacement des tests de surveillance à 5 ans en l'absence de stigmate HPV16. L'incidence cumulée d'infection HPV16 est de 16 % à 3 ans dans les populations à risque n'ayant pas d'HPV16 initialement.

(3) Dans l'état actuel des connaissances, la normalité de l'examen cytologique rend très peu probable la présence de lésions de dysplasie de haut grade (4 %).

(4) En présence de stigmates d'infection HPV16, lorsque l'examen clinique est normal, la clairance du virus se fait lentement et il n'est observé que chez un peu plus d'un tiers des patients après 3 ans de suivi. Il ne semble donc pas opportun de répéter le test de façon trop rapprochée dans cette population, *a fortiori* lorsque l'examen clinique est normal. La répétition d'un examen cytologique normal rend peu probable la survenue d'une dysplasie de haut grade dans les 3 ans qui suivent.

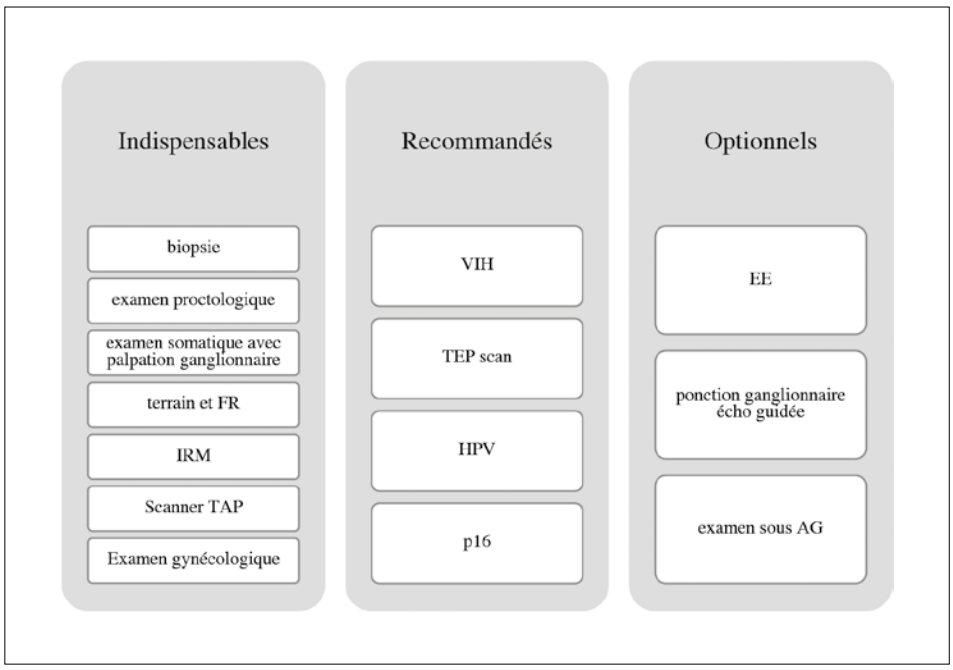
(5) La présence d'anomalies cytologiques est associée à une dysplasie de haut grade une fois sur trois, et plus de deux fois sur trois lorsque les lésions cytologiques sont de haut grade. Dans l'attente de tests non invasifs plus discriminants (test de méthylation, P16 Ki-67), une anuscopie haute résolution doit être réalisée dans des conditions optimales avec biopsies. En l'absence d'anuscopie haute résolution accessible, l'examen clinique avec anuscopie doit être répété au minimum annuellement.

lésion (biopsie exérèse). Les récidives après traitement sont fréquentes et les stratégies de surveillance sont de ce fait contraignantes à la fois pour les patients (suivi semestriel) et pour les praticiens (anuscopie haute résolution) tous les 6 à 12 mois (10).

Faire le diagnostic de cancer invasif

Le cancer du canal anal doit être évoqué devant tout symptôme proctologique chez des personnes dites à haut risque ou très haut risque, même si la grande majorité des cancers du canal anal est diagnostiquée chez des personnes qui ne présentent aucun facteur de risque connu. Il s'agit dans la majorité des cas de femmes de plus de 65 ans. Ce constat un peu perturbant questionne d'autres facteurs de risque non encore identifiés : des stratégies de dépistage futures pourraient imposer un élargissement des populations cibles comparables à celles proposées dans le dépistage des cancers du col de l'utérus. Les symptômes sont atypiques mais les saignements (anorragies), la perception d'une tuméfaction indurée ou des douleurs en dominent l'expression. Les examens utiles au diagnostic ont été stratifiés dans les recommandations récentes de l'ESMO en trois catégories (**figure 3**) (3). Les examens classiques essentiels comprennent la palpation des aires ganglionnaires, l'examen proctologique détaillé et le scanner thoraco abdominopelvien. L'IRM pelvienne (bilan lésionnel et ganglionnaire régional précis) et l'examen gynécologique (frottis et recherche de lésions HPV induites synchrones) sont encore trop souvent oubliés en pratique de soins. Il est important de réaliser ces explorations y compris en cas de petits cancers T1 parce que les atteintes ganglionnaires peuvent être observées dans 18 % des cas de certaines cohortes (11).

Figure 3 : Les examens du diagnostic d'un cancer de l'anus (ESMO 2021)



FR : facteur de risque, VIH virus de l'immunodéficience humaine HPV papillomavirus humain p16 surexpression lésionnelle de la protéine p16, EE échographie endocavitaire AG anesthésie générale

Après un engouement pour le recours au TEP Scan, cette exploration garde sans doute une place à certaines étapes de la prise en charge (classement de certaines lésions avancées, avant radiothérapie ou avant chirurgie de rattrapage) mais plus de façon systématique. Une ponction ganglionnaire sous contrôle échographique avec analyse cytologique est utile lorsque les données de l'IRM ou du TEP scan sont douteuses.

Déterminer le pronostic pour guider la stratégie de traitement

Dans les recommandations de l'ESMO comme dans celles du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD), le pronostic lésionnel est déterminé par la classification pTNM de l'UICC (huitième édition) (**tableau 1**) (12). Cette classification conditionne aujourd'hui les orientations de prise en charge thérapeutique. Les données de l'IRM en séquence pondérée T2 permettent l'évaluation précise de la taille de la lésion, de l'atteinte ganglionnaire et du rapport lésionnel au sacrum dans la perspective de la radiothérapie. Le statut VIH est utile à prendre en compte dans les populations à risque dans les recommandations de l'ESMO et il est jugé obligatoire dans le TNCD. Le statut HPV et p16 de la tumeur sont utiles parce qu'ils sont des marqueurs de meilleur pronostic lorsqu'ils sont présents (survie spécifique, survie sans progression et survie globale). Finalement, les éléments qui interviennent défavorablement dans le pronostic des cancers invasifs de l'anus sont la taille de la lésion primitive (plus de 5 cm de grand axe), la présence d'une lésion ulcérée en territoire malpighien, d'une atteinte ganglionnaire et de métastases (3). Certains éléments de moins bon pronostic évoqués dans le TNCD méritent également attention (genre masculin, lésion peu différenciée).

Tableau 1 : Classification pTNM des cancers de l'anus UICC huitième édition (12)

Stade	T	N	M
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade IIA	T2	N0	M0
Stade IIB	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1-T2	N1	M0
Stade IIIB	T4	N0	M0
Stade IIIC	T3-T4	N1	M0
Stade IV	tout T	tout N	M1

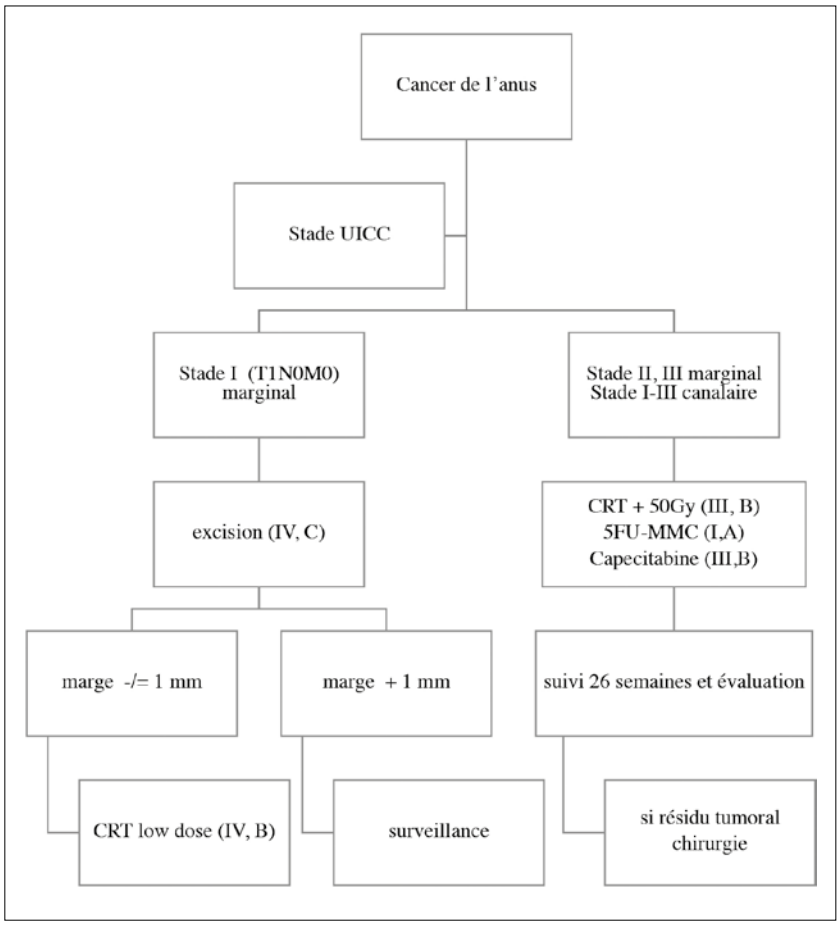
Traiter un cancer invasif non métastatique d'emblée

Les recommandations ESMO sont pondérées en fonction du niveau de preuve scientifique en utilisant une échelle de gradation reproduite dans le **tableau 2** (13). L'algorithme

Tableau 2 : grades de recommandation du rapport ESMO 2021 (3)

Grade de recommandation	Niveau de preuve
A	niveau de preuve élevé avec un impact clinique significatif permettant de recommander fortement
B	niveau de preuve moyen à élevé avec un impact clinique limité permettant de recommander dans des conditions habituelles
C	niveau de preuve insuffisant ou mal compensé par les risques ou les inconvénients rendant la recommandation optionnelle
D	niveau de preuve modéré en défaveur d'une technique ou d'un traitement, les rendant habituellement non recommandables
E	niveau de preuve élevé en défaveur d'une technique ou d'un traitement, les rendant jamais recommandables

Figure 4 : Stratégie de prise en charge du cancer de l'anus sans extension métastatique d'emblée (3)



de prise en charge d'un cancer invasif du canal anal non métastatique d'emblée est reproduit dans la **figure 4** (3). Les petits cancers de la marge anale peuvent être traités par une excision locale avec une marge de sécurité d'au moins un millimètre à condition qu'il n'y ait pas d'atteinte du sphincter anal interne (cT1N0M0) (Grade B). Dans toutes les autres situations ou lorsque ces conditions ne sont pas atteintes, une chimioradiothérapie est recommandée (Grade B). Le traitement de première intention repose sur la classique association chimioradiothérapique comportant 5 FU et Mitomycine C pour les carcinomes épidermoïdes localisés (Grade A). Une irradiation de plus de 50 Gy est recommandée dans les formes localement étendues mais le niveau optimal de dose en fonction de la taille de la lésion reste à définir (Grade B). La capecitabine est une alternative au 5 FU en association à la mitomycine (Grade B). Les personnes âgées doivent faire l'objet d'une prise en charge comparable sauf si l'état général n'autorise qu'une radiothérapie seule (Grade C). Les techniques d'analyse de définition et de contournage du volume anatomique pour définir la cible radiothérapique est recommandée (Grade B). La chirurgie locale a peu de place dans les stratégies de prise en charge : il ne doit pas y avoir de chirurgie locale préalable à la radiothérapie dans les cancers invasifs sauf en cas de biopsie exérèse et de formes superficielles (*cf.* supra). Cependant, une stomie de dérivation doit être discutée dans trois situations : douleurs pelviennes intenses, incontinence fécale, fistule rectovaginale (grade C). Enfin, une chirurgie d'amputation abdominopérinéale peut être envisagée d'emblée en cas de radiothérapie pelvienne préalable pour d'autres indications (Grade C).

La période optimale pour l'évaluation de la réponse à la chimio-radiothérapie est 26 semaines après la fin de la séquence thérapeutique (Grade B). Elle est d'abord basée sur une évaluation clinique (indispensable avant et après traitement) (Grade B). Une évaluation comparative des IRMs avant et après traitement est souhaitable afin d'analyser la qualité de la réponse anatomique (Grade A). Il n'y pas de preuve suffisante pour proposer l'utilisation du TEP scan pour évaluer la réponse au traitement (Grade C). Chez les malades en rémission complète, le rythme de surveillance ultérieur est de 3 à 6 mois pendant deux ans puis de 6 à 12 mois pendant trois ans. Les modalités de surveillance comportent au moins un examen clinique (Grade C). Dans les formes localement importantes avec atteinte ganglionnaire, la surveillance IRM doit être intensifiée pendant les 12 premiers mois de suivi (Grade C). Sauf situations particulières, il n'est pas nécessaire d'envisager une imagerie de surveillance après trois ans de rémission complète (Grade B).

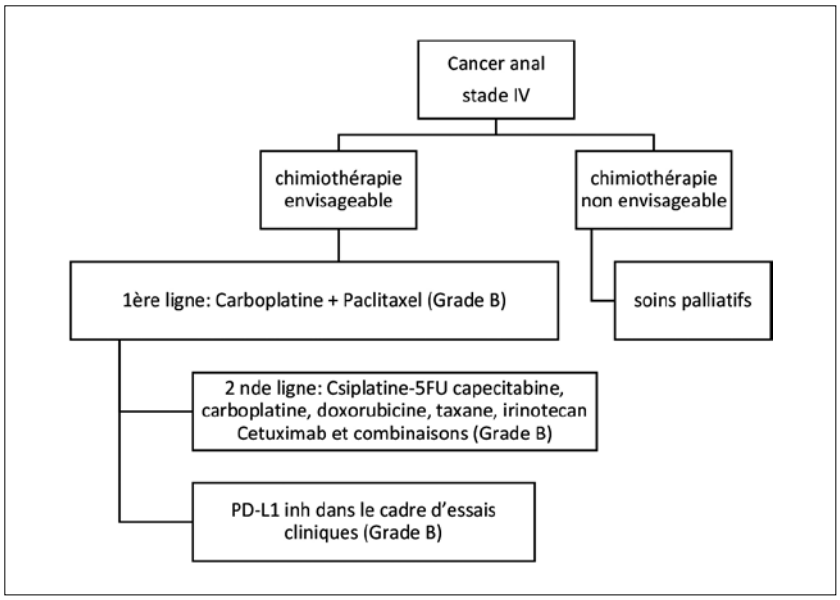
Traiter les récidives locales ou les résidus tumoraux

Une chirurgie de sauvetage doit être discutée dans ces situations (Grade B). La suspicion d'une récidive locale doit être confirmée sur le plan histologique (Grade B). Une évaluation IRM et multidisciplinaire est indispensable avant de poser l'indication de chirurgie de sauvetage (Grade A). L'amputation abdominopérinéale est la méthode de référence mais des chirurgies plus larges peuvent être indiquées (exentération pelvienne) afin d'atteindre l'objectif R0 (Grade C). L'amputation abdominopérinéale est sensiblement différente de celle proposée pour le traitement du cancer du rectum parce que l'excision anopérinéale est plus large et qu'elle impose le plus souvent une plastie cutanéomusculaire de recouvrement (Grade C). De nombreuses organisations suggèrent l'adressage dans un centre de recours dans cette situation (Grade B).

Traiter les formes métastatiques d'emblée

Le traitement des formes métastatiques d'emblée repose sur la chimiothérapie lorsqu'elle est possible (**figure 5**). L'association carboplatine et paclitaxel est recommandée en première ligne dans les formes avancées (Grade B). Le recours au cisplatine 5 FU & capecitabine, carboplatine et/ou l'association à docetaxel sont des alternatives possibles (Grade B).

Figure 5 : stratégie de prise en charge du cancer de l'anus avec extension métastatique d'emblée (3)



Besoins non couverts et perspectives

Il existe encore de nombreuses limites au déploiement du dépistage de la dysplasie anale : compte tenu de la variabilité inter-centre et inter-observateur du diagnostic de dysplasie anale, il est recommandé que les praticiens et les anatomo-pathologistes qui font le diagnostic positif de la dysplasie suivent une formation préalable et comparent leurs performances diagnostiques entre eux. Il est recommandé de tester les protocoles de dépistage en vraie vie afin d'analyser l'adhésion des personnes exposées et les conditions de remboursement des tests. Dans le cadre du dépistage de lésions précoces et du suivi des lésions de dysplasie, il est important de pouvoir s'appuyer sur une prise en charge et un remboursement par les pouvoirs publics des tests virologiques, de l'analyse cytologique et d'une cotation spécifique de l'anuscopie haute résolution.

L'utilisation de marqueurs tels que le dosage de l'ADN circulant pourrait représenter des alternatives de surveillance à la fois des cancers traités mais aussi dans le suivi des patients ayant des lésions de dysplasie de haut grade du canal anal.

La prise en charge thérapeutique des petits cancers du canal anal (T1N0M0) pourrait accorder une place plus importante à la chirurgie d'excision parce que les séquelles fonctionnelles du traitement sont plus réduites et parce que la chimioradiothérapie est toujours possible en cas de contrôle local insuffisant. Cette option non encore envisagée dans les recommandations de l'ESMO impose un bilan préopératoire rigoureux (TEP scan) afin de ne pas méconnaître d'atteinte ganglionnaire. Les données récentes non encore publiées de la cohorte ANABASE y invitent.

Le pronostic des malades ayant une forme avancée est mauvais, seul un malade sur trois étant encore vivant à cinq ans. Les recommandations de l'ESMO conservent une stratégie classique alors que des espoirs importants reposent sur des associations comportant docetaxel, cisplatine et 5 FU, et pour certains patients, les anti-PD1 (14,15).

Conclusions

Le cancer de l'anus doit faire l'objet d'une attention particulière du monde de la gastro-entérologie. Son augmentation d'incidence et la meilleure connaissance des lésions précancéreuses doivent conduire la profession à accentuer son niveau de compétence pour le dépistage et le traitement des lésions dysplasiques du canal anal. La prise en charge thérapeutique des cancers invasifs non métastatiques est aujourd'hui mieux encadrée mais il persiste des interrogations concernant les doses d'irradiation en fonction du volume tumoral. Le traitement des formes avancées ou des récidives après prise en charge chimioradiothérapique reste un challenge.

Références

1. Islami F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Bray F, Jemal A. International trends in anal cancer incidence rates. Int J Epidemiol. 1 juin 2017;46(3):924-38.
2. Abramowitz L, Jacquard AC, Jaroud F, Haesebaert J, Siproudhis L, Pradat P, *et al*. Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France: the EDiTH V study. Int J Cancer. 2011 Jul 15;129(2):433-9. doi: 10.1002/ijc.25671. Epub 2010 Nov 9. PMID: 20839262.
3. Rao S, Guren MG, Khan K, Brown G, Renehan AG, Steigen SE, *et al*. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. sept 2021;32(9):1087-100.
4. Clifford GM, Georges D, Shiels MS, Engels EA, Albuquerque A, Poynten IM, *et al*. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. Int J Cancer. 1 janv 2021;148(1):38-47.
5. Poynten IM, Jin F, Garland SM, Hillman RJ, Molano M, Roberts JM, *et al*. HIV, Immune Dysfunction, and the Natural History of Anal High-Risk Human Papillomavirus Infection in Gay and Bisexual Men. J Infect Dis. 15 juill 2021;224(2):246-57.
6. Maugin F, Lesage AC, Hoyeau N, Fléjou JF, Zuber K, Atienza P, *et al*. Early Detection of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion: Do We Have an Impact on Progression to Invasive Anal Carcinoma? J Low Genit Tract Dis. janv 2020;24(1):82-6.
7. Palefsky JM, Lee JY, Jay N, Goldstone SE, Darragh TM, Dunlevy HA, *et al*. Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer. N Engl J Med. 16 juin 2022;386(24):2273-82.
8. Clarke MA, Deshmukh AA, Suk R, Roberts J, Gilson R, Jay N, *et al*. A systematic review and meta-analysis of cytology and HPV-related biomarkers for anal cancer screening among different risk groups. Int J Cancer. 1 déc 2022;151(11):1889-901.
9. Hillman RJ, Cuming T, Darragh T, Nathan M, Berry-Lawthorn M, Goldstone S, *et al*. 2016 IANS International Guidelines for Practice Standards in the Detection of Anal Cancer Precursors. J Low Genit Tract Dis. oct 2016;20(4):283-91.
10. Goldstone SE, Lensing SY, Stier EA, Darragh T, Lee JY, van Zante A, *et al*. A Randomized Clinical Trial of Infrared Coagulation Ablation Versus Active Monitoring of Intra-anal High-grade Dysplasia in Adults With Human Immunodeficiency Virus Infection: An AIDS Malignancy Consortium Trial. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 19 mars 2019;68(7):1204-12.

11. Bacci M, Quero L, Barbier E, Parrot L, Juguet F, Pommier P, *et al.* What is the optimal treatment for T1N0 anal squamous cell carcinoma? Analysis of current practices in the prospective French FFCD ANABASE cohort. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. juin 2021;53(6):776-84.

12. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. Cancer. 15 juin 1997;79(12):2414-23.

13. Ca D. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am [Internet]. 15 juill 2001 [cité 27 oct 2022];33(2). Disponible sur: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.passerelle.univ-rennes1.fr/11418871/

14. Kim S, François E, André T, Samalin E, Jary M, El Hajbi F, *et al.* Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. août 2018;19(8):1094-106.

15. Lièvre A. Anti-PD-1 for pretreated advanced anal carcinoma: which patients will benefit? Lancet Gastroenterol Hepatol. mai 2022;7(5):384-6.

ABRÉVIATIONS

5 FU : 5 fluoro uracile
ADN : acide désoxyribonucléique
ESMO : European Society of Medical Oncology
HPV : Human Papilloma Virus
HSIL : High Squamous Intrepithelial Lesion. Les lésions dysplasiques de haut grade du canal anal peuvent être définies en cytologie (cHSIL) ou en histologie (pHSIL)
IRM : imagerie par résonance magnétique nucléaire
MSM : homme ayant une sexualité anale avec un homme
PCR : Polymerase Chain Reaction
SNFCP : Société Nationale Française de Colo Proctologie
SNFGE : Société Nationale Française de Gastro Entérologie
SOTR : personne ayant eu une transplantation d'organe solide
TEP Scan : imagerie par émission de positon couplée au scanner
TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive
UICC : Union for International Cancer Control
VIH : virus de l'immunodéficience acquise

5

Les cinq points forts

- Le carcinome épidermoïde de l'anus est, dans 9 cas sur 10, lié au papillomavirus et son incidence est en progression. Une prophylaxie primaire par vaccin nonavalent est en cours de déploiement.
- Les personnes à dépister sont celles ayant une sexualité anale et vivant avec le VIH, celles transplantées d'organes solides depuis plus de 10 ans et celles ayant un antécédent de cancer HPV induit.
- Le dépistage et le traitement de la dysplasie de haut grade de l'anus sont recommandés car ils diminuent l'incidence du carcinome épidermoïde invasif.
- L'IRM ano-périnéale est l'examen de référence pour évaluer l'extension loco-régionale d'un cancer invasif de l'anus.
- La radiochimiothérapie comportant l'association de 5 FU et mitomycine C reste depuis plusieurs décennies le traitement de référence des cancers invasifs non métastatiques.

NOTES

ATELIERS

Comment bien réaliser une coloscopie diagnostique

Gilles TORDJMAN

34 Rue Jean Jaurès, 94000 Créteil, France
gtordj@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les critères de qualité de la coloscopie
- Savoir quelle préparation colique utiliser et comment l'adapter aux situations cliniques
- Savoir monter une coloscopie en limitant les risques et les boucles
- Connaître et utiliser les outils et techniques qui améliorent le taux de détection d'adénome
- Savoir autoévaluer sa pratique en coloscopie

LIEN D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en lien avec sa communication

MOTS-CLÉS

Critères qualités coloscopie ; Taux de détection des adénomes (TDA) ; Autoévaluation ; Intelligence-artificielle (IA)

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

En France près de 1,5 million de coloscopies sont réalisées par an (1). En raison de ses capacités diagnostiques et thérapeutiques, la coloscopie est l'examen de référence dans l'exploration des pathologies coliques. Cependant la validité des résultats d'une coloscopie, comme pour tout autre examen, est dépendante du patient, de la pathologie explorée, de ses conditions matérielles de réalisation et bien sûr de l'opérateur (2,3). En permettant la détection et la résection précoce des adénomes, la coloscopie est l'outil incontournable de la prévention du cancer colorectal, problème majeur de santé publique avec plus de 43 000 cas par an en 2018 (4). La hantise du coloscopiste est alors le cancer colorectal d'intervalle – CCRi – (survenant entre 6 mois et 3 ans après une coloscopie jugée normale), dont plus de 75 % sont explicables par un défaut de procédure laissant des lésions méconnues ou incomplètement retirées lors de l'examen initial. Afin d'améliorer les pratiques et de limiter la part subjective de la coloscopie, des critères de qualité ont été établis, pour la coloscopie, pour la rédaction du compte-rendu [recommandations SFED (5,6)], ainsi que pour la préparation colique [recommandations spécifiques, (SFED-SFAR (Société Française d'Anesthésie Réanimation) (7), ESGE (8)]. Ces critères, différenciés en majeurs indispensables, et en mineurs souhaitables sont repris dans le **tableau I**.

L'hépato gastro-entérologue doit connaître, et veiller, au respect rigoureux de ces critères qualités indispensables et d'en assurer le suivi en s'aidant éventuellement d'outils nouveaux, avec pour objectif l'amélioration du service rendu au patient et une meilleure application en pratique clinique quotidienne.

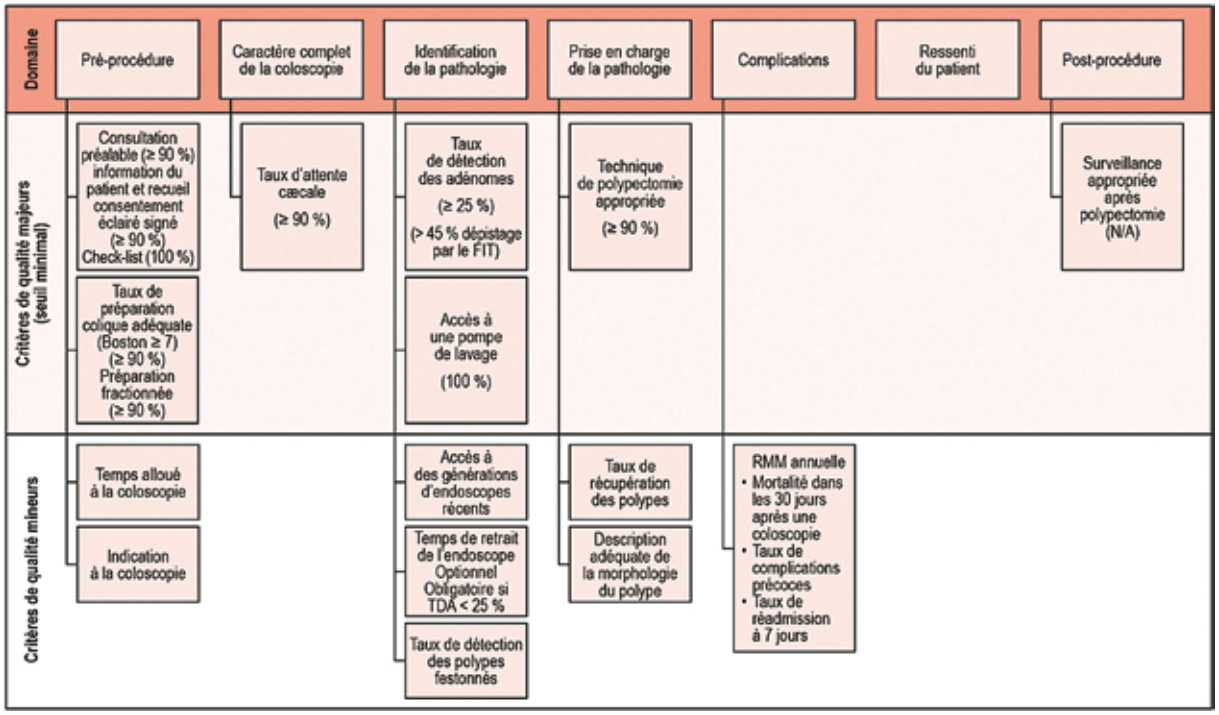
Critères préopératoires

La consultation préalable est indispensable (critère majeur)

La consultation préalable à la coloscopie, est indispensable y compris pour les patients hospitalisés, celle-ci doit être réalisée dans plus de 90 % des coloscopies. Il est parfois possible de partager ce devoir d'information sous certaines conditions, chacun conservant sa propre responsabilité (recommandation SFED). Elle permet de :

- Valider l'indication de l'examen (un taux d'indication adéquat > 90 % est un critère mineur) ;
- Identifier les comorbidités et leurs traitements (pouvant notamment influer sur le choix de la préparation et ses modalités : diabète, Parkinson...) et le contexte familial ;

Tableau 1



- Organiser en collaboration avec les médecins anesthésiques, l'arrêt ou la modification des traitements anti thrombotiques ;
- Expliquer les modalités pratiques de l'examen et de la préparation ;
- Délivrer l'information sur le rapport bénéfices/ risques ;
- Recueillir le consentement à l'examen ;
- Raccourcir au maximum le délai entre un résultat positif d'un FIT et la réalisation de la coloscopie ;
- Tracer l'information dans le dossier médical.

Les autres critères majeurs préopératoires…

La note d'information et le consentement signé du patient doivent figurer dans 90 % des dossiers.

La check-list doit être effectuée en salle d'endoscopie pour tout patient (100 %).

La préparation optimale…

La littérature rapporte 20 à 30 % de mauvaise préparation colique (9), impactant directement la qualité de l'examen, sa tolérance, sa sécurité, sa complétude et surtout le taux de détection des adénomes (TDA) (10,11). L'obtention d'une très bonne préparation, passe par une explication adaptée au patient, lors de la consultation préalable. Ce temps d'éducation thérapeutique, réalisé sous la responsabilité du médecin, avec l'aide éventuelle d'une infirmière, pourrait être encore amélioré par un suivi, *via* un smartphone (12). Cette étape permettra un choix personnalisé de la préparation (galénique), en veillant au respect des recommandations de prescriptions et de contre-indication : âge, état général, traitements, problèmes cardiaques, hépatiques, rénaux, diabète. Toutes les préparations coliques peuvent donner des troubles électrolytiques et le choix du produit sera fonction de l'évaluation des facteurs de risque (**tableau 2**).

La qualité de cette préparation sera évaluée, le plus objectivement possible, le plus souvent en France par le score de Boston le plus consensuel. Il est calculé, segment par segment, après lavage-aspiration d'où l'intérêt manifeste d'une pompe de lavage, et sera éventuellement complété par une iconographie. Il est attendu ≥ 7, aucun segment ne devant être coté 1. Il apparaîtra sur le compte-rendu d'examen, dans plus de 90 % des cas (13).

La majorité des études insistent sur la prise fractionnée « *Split-dosing* », améliorant la qualité de la préparation en réduisant l'intervalle de temps entre la fin de la prise du produit laxatif et l'examen (14), soit, selon les règles du jeûne préopératoire établies avec la SFAR, anesthésie deux à trois heures après l'ingestion de liquides clairs (sauf situations particulières perturbant la vidange gastrique : diabète, maladie de Parkinson, grossesse, …) (15,16). La prise fractionnée est supérieure en termes de tolérance, efficacité et observance (17) ; elle améliore significativement le TDA (et d'adénomes avancés) (18). Pourtant, ce type de préparation, qui doit être privilégié, se heurte souvent en pratique, non pas au patient qui l'accepte généralement (19), mais surtout à nos anesthésistes qui craignent une inhalation, malgré les études physiologiques sur la vidange gastrique de liquides clairs et les recommandations des sociétés savantes (20).

Il existe des facteurs prédictifs de mauvaise préparation colique : comorbidités, antécédents de chirurgie abdomino-pelvienne, constipation, traitement antidépresseur (21-22). L'optimisation de la préparation semble indiquée chez ces patients, mais en l'absence de modèles prédictifs ou d'algorithmes validés d'aides à la prescription, les habitudes de chacun couplées au lavage per endoscopique, aidé par une

Tableau 2 : Troubles électrolytiques

Hypokaliémie	NaP Stock potassique bas. diurétiques
Hyponatrémie	PEG Dialysé, diurétiques. insuffisance cardlaque Trop d'apports hypotoniques
Hypernatrémie	NaP Insuffisance rénale terminale, gastroparésie ? Impossibilité de réponse à la soif, vomissements Insuffisance cardiaque
Hyperphosphatémie	NaP Surdosage Sujet âgé, IRC Diminution de la motilité gastrique Insuffisance cardiaque ou hépatique Déshydratation Traitements concormitants comme diurétiques (IEC, Sartans, femme pour la néphropathie hyperphosphatémique)

(PEG : Polyéthylène Glycol NaP ; Fleetphosphosoda ; IEC ; Inhibiteur enzyme conversion)

pompe de lavage, restent acceptables. Il conviendra d'être rigoureux sur sa décision de refaire ou non la coloscopie, les endoscopistes ayant les meilleures performances sont, en règle générale, les plus exigeants sur la qualité de la préparation colique (23,24).

Une restriction diététique (régime sans résidus) reste recommandée, pouvant être raccourcie à 24 ou 48 heures précédant l'examen.

Ainsi, les recommandations SFED sont :

- La qualité de la préparation doit être ≥ Boston 7 dans 90 % des cas (hors coloscopies d'urgence) et figurer dans le compte-rendu (critère majeur) ;
- La préparation fractionnée doit être utilisée dans 90 % des cas (critère majeur) ;
- L'accès à une pompe de lavage doit être possible dans 100 % des cas.

Critères peropératoires

Un travail d'équipe, autour d'un gastroentérologue formé…

D'apprentissage, long et difficile, la coloscopie, nécessite une étroite collaboration entre un médecin formé et expérimenté (25), et un(e) infirmier(e) aide endoscopiste formé(e), au mieux au sein d'une équipe. Après sa formation initiale dont la recommandation est d'avoir réalisé 200 coloscopies, 80 gestes d'hémostase endoscopique, 50 polypectomies, à la fin de son cursus de spécialité, l'endoscopiste entretiendra ensuite tout au long de sa carrière ses connaissances par le biais de sa formation post universitaire. Il en est de même pour nos infirmiers d'endoscopie, notamment par l'intermédiaire du GIFE. Cette collaboration en équipe est un facteur améliorant le TDA, notamment par le biais du compagnonnage (26), par la possibilité de mettre en place des programmes d'amélioration du suivi des critères de qualité [doublement des TDA dans une étude dijonnaise (27)], et par d'éventuelle participation à des études cliniques (28).

En France la majorité des coloscopies est réalisée sous anesthésie générale, améliorant l'adhésion et le confort de l'examen pour le patient et facilitant l'acte pour l'opérateur, mais l'impact de l'anesthésie sur le TDA n'a pas été montré (28).

La coloscopie doit être complète (avec visualisation des repères anatomiques spécifiques) dans 90 % des cas (critère majeur)

Une coloscopie est complète quand elle visualise la fossette appendiculaire et la valvule. L'intubation iléale garantit cette complétude et améliore les performances diagnostiques de l'examen, même si une publication montre que l'intubation iléale n'apparaît pas comme un facteur améliorant le TDA, notamment à droite (29). La coloscopie est précédée par un toucher rectal avec un examen de la marge anale, et se termine par un examen attentif et soigneux de la partie basse du rectum, avec ou sans rétro vision. Plusieurs passages sont nécessaires, notamment au niveau des angles coliques, en modifiant l'insufflation, en s'aidant des technologies de sublimation des images (*cf. infra*), avec un temps de retrait moyen de plus de 6 minutes, ce temps de retrait est considéré comme un critère majeur par l'ESGE en cas de TDA faible (< 25 %).

Le temps d'intubation caecale est un indicateur de la difficulté technique de la coloscopie. Il est aussi corrélé à la fatigue de l'endoscopiste, à une baisse de la qualité de la coloscopie et ainsi à un taux de détection de polypes inférieurs à 10 mm, sans oublier l'augmentation des douleurs abdominales post coloscopiques et une augmentation du risque de complications (30).

Un opérateur doit maîtriser la technique de la réduction et de maintien des boucles, en maintenant l'endoscope libre et en facilitant sa progression, permettant ainsi une exploration rapide et complète, un cathétérisme éventuel de la dernière anse iléale et d'améliorer le positionnement pour un éventuel geste thérapeutique. L'endoscopiste doit connaître les principales boucles, rester vigilant à leur formation et doit maîtriser les méthodologies de réduction en s'aidant d'une compression externe ou d'un changement de position :

- Boucle alpha sigmoïdienne réduite par aspiration et retrait en rotation horaire + pression FID en direction de l'épine iliaque gauche ;
- Boucle alpha sigmoïdienne inversée réduite par aspiration et retrait en rotation anti-horaire + pression FID en direction de l'épine iliaque gauche ;
- Boucle sigmoïdienne oméga réduite par retrait en aspiration, compression externe et avancer en rotation horaire ;
- Passage de l'angle gauche par un retrait de l'endoscope en rotation horaire et compression conjointe du sigmoïde et de l'angle gauche ou mieux passage du patient en décubitus dorsal ou latéral droit ;
- Boucle splénique inversée réduite par retrait en rotation anti-horaire et compression conjointe du sigmoïde et de l'angle gauche ;
- Boucle du transverse réduite en redressant et « tassant l'endoscope » par compression conjointe du sigmoïde et du transverse ;
- Passage de l'angle droit en direction du cæcum, en aspiration et en retrait dans l'axe de la lumière, en maintenant le transverse par une main en position épigastrique, maintien de l'angle gauche et parfois « une remontée » cæcale, souvent en position de décubitus dorsal...

L'utilisation des endoscopes à rigidité variable active et passive, d'utilisation simple, permet la réduction de la durée de l'examen complet, des changements de position du patient, des manœuvres de compression abdominale, de la dose des produits pour la sédation, et l'augmentation du pourcentage d'intubation cæcale réussie, mais les résultats ne sont pas significatifs (31).

La qualité de la préparation ne fait pas tout, la distension luminale est également essentielle pour une étude optimale, mais l'insufflation de gaz, entre 8 à 18 litres (32) occasionne douleurs et inconfort. La généralisation des insufflateurs à CO^2 permet d'améliorer la tolérance grâce à une résorption plus rapide (33). Par ailleurs l'insufflation peut aussi être remplacée par l'eau pour un coût optimal. La première description de coloscopie en immersion date de 1984 (34), utilisée alors pour faciliter la progression chez les patients ayant une maladie diverticulaire sévère. L'endoscopie en immersion encore peu utilisée paraît prometteuse. Il existe 2 procédés techniques « water immersion » : injection d'eau par pompe péristaltique (1,7 à 10 ml/s), aspiration des poches d'air, aspiration de l'eau au retrait ou « water exchange » : injection d'eau et aspiration à la montée. Une revue récente de la littérature (35) conclut que :

- La progression est facilitée, avec une intubation cæcale systématique, avec une longueur de 75 à 85 cm d'endoscope en moyenne. La progression se fait avec moins de boucles, un abdomen moins distendu et un côlon mieux préparé, en diminuant les besoins de sédation ;
- Le TDA est alors augmenté de 16 %, la qualité de la préparation est significativement meilleure, notamment dans le côlon droit ;
- La durée d'examen allongée, en moyenne d'une minute de plus ;
- L'apprentissage de la coloscopie est simplifié et la progression des jeunes endoscopistes plus rapide.

Dans une étude rétrospective sur près de 2 000 coloscopies, les facteurs corrélés à une plus grande difficulté d'intubation cæcale sont l'âge supérieur à 70 ans et à une mauvaise préparation (Boston < ou = à 5), sans retrouver de rôle aux facteurs anthropométriques (BMI, masse grasse ou musculaire...) (36).

La fatigue de l'opérateur influe négativement sur la qualité de l'endoscopie comme le montre une étude chinoise sur plus de 34 000 coloscopies, avec une diminution des TDA lors des coloscopies réalisées après 10 actes, l'après-midi, les vendredis (37).

Le TDA doit être ≥ 25 % pour les coloscopies « primaires » et ≥ 45 % pour les coloscopies post-FIT (le taux de détection des polypes festonnés du côlon droit doit être ≥ 1 % - critère mineur)

Le taux de détection des adénomes (TDA), facile à calculer, est le marqueur le plus pertinent d'une exploration colique attentive et minutieuse et d'une coloscopie de qualité, tant pour les examens de diagnostic que ceux de dépistage. Il se doit d'être de 25 % (20 % chez la femme, 30 % chez l'homme) pour les coloscopies de dépistage chez les individus à risque moyen (3), et 45 % pour les coloscopies suivant un test immunologique (FIT) positif (38). Le TDA est une valeur moyenne liée à l'opérateur. Chaque endoscopiste doit s'approprier ce paramètre et évaluer son niveau de performance. Le TDA apparaît donc comme le marqueur le plus pertinent d'une exploration attentive de la muqueuse et d'une coloscopie de qualité, très bien corrélé au risque de CCRi. Parmi les autres marqueurs pertinents il faut signaler le taux de détection des adénomes avancés (TDAA) car le traitement endoscopique précoce de ces lésions est le seul à avoir un réel impact à terme sur le risque de CCR ; Il en est de même du taux de détection des polypes festonnés du côlon droit (TDPFCP) car ces lésions sont susceptibles d'être à l'origine de 20 à 30 % des CCR (39) et sont mal détectées par le FIT.

Comment améliorer la détection...

Allonger les temps d'exploration, même dans les meilleures conditions techniques, ne compense pas totalement le défaut de détection, ainsi des outils se multiplient pour améliorer nos capacités :

- Sur les endoscopes : l'utilisation de vidéo-coloscopes hautes définitions doit être la règle avec zoom dans l'idéal, en attendant les progrès dans l'extension du champ de vision, (Third Eye Panoramic Saneso 360 system).
- Par la sublimation des images par la chromoendoscopie au colorant ou électronique. L'indigo carmin est surtout utile à la surveillance des patients avec syndrome HNPCC et aux colites inflammatoires (40) ; les données concernant les colorations virtuelles (chromoendoscopies électroniques : narrow band imaging d'oLympus – NBI –, le Linked color imaging – LCI – de Fuji) n'avaient pas jusqu'ici d'intérêt clairement documenté pour la détection de polypes sporadiques (36-39). Néanmoins, l'examen, notamment du côlon droit, au LCI semble intéressant.
- En augmentant mécaniquement la surface de muqueuse explorée, les dispositifs de type capuchon («*Add-on-device*») peuvent être utilisés en population à risque moyen pour améliorer la détection lésionnelle [CAP, Endocuff (41)] Les dispositifs amovibles fixés à l'extrémité de l'endos-

cope («*add-on-device*») améliorent la détection lésionnelle mais il semble que ce bénéfice soit surtout significatif pour les opérateurs à TDA faible (< 25 %) ou moyen (< 35 %) dans le cadre des coloscopies issues du dépistage organisé du CCR pour lesquelles les objectifs de détection sont plus ambitieux (42). Dans le cadre des coloscopies, tout venant, ces méthodes, si elles augmentent les taux de détection, souvent de façon homogène tout au long du tractus colique, ne semblent profiter qu'aux bons détecteurs.

- La solution serait d'améliorer notre seuil de visualisation par l'utilisation de l'intelligence artificielle (43). De multiples études montrent un apport majeur des algorithmes de lecture d'image per coloscopique tant dans la détection des polypes plans, dans l'augmentation des taux de détection des adénomes que dans le dépistage des carcinomes manqués au cours d'une coloscopie avec globalement des doublements des taux (44).

Traiter la lésion…

Une fois détectée la lésion doit être caractérisée et classée. La classification CONNECT (45) est un outil simple et reproductible, et peut être considéré aujourd'hui comme la référence. Cette classification est complémentaire à celle de PARIS. Elle permet d'identifier les lésions à ne pas réséquer (type IH ou polypes hyperplasiques), celles à réséquer de préférence en monobloc (type IS et IIA : polype festonné sessile et adénome simple), celles relevant d'une dissection sous-muqueuse (type IIC : adénomes à risque de cancer superficiel) et celles relevant d'emblée d'un geste chirurgical (type III : adénocarcinome profond) avec éventuellement un geste de guidage opératoire (tatouage, clip).

La résection incomplète de polypes serait à l'origine d'un quart des CCR d'intervalle (46). L'étude CARE (*Complete Adenoma REsection study*) montre que le taux de résidu adénomateux sur les berges d'une polypectomie est d'environ 10 % (47) ; (le risque de résection incomplète augmente avec la taille du polype ; il est plus élevé pour les polypes festonnés.

Plusieurs techniques de résection de polypes sont disponibles et il convient donc d'utiliser l'outil le plus approprié selon la taille et les caractéristiques de la lésion avec comme objectif une résection macroscopique et histologique complète. La SFED reprend les recommandations spécifiques européennes (48) : pince froide pour les polypes de moins de 3 mm, anse froide pour les lésions de 4 à 9 mm, anse diathermique au-delà et mucosectomie à chaque fois que nécessaire, avec un objectif de 80 % de résection à l'anse (froide ou diathermique) pour toute lésion de plus de 3 mm, au mieux monobloc.

La « pince chaude » doit être définitivement abandonnée : la récupération et l'étude histologique d'au moins 90 % (100 % ?) des polypes de plus de 5 mm réséqués constitue un critère mineur de qualité.

Critères post opératoires

Gestion des complications

Les principales complications pendant l'acte sont l'hémorragie ou la perforation, dont les prises en charge font l'objet de leurs propres recommandations. Il faut cependant y rajouter le risque majeur du cancer du côlon d'intervalle dont il faut se prémunir, il est intimement lié aux critères qualité de la coloscopie.

Remettre un compte rendu dès la sortie et programmer le suivi…

La SFED et le CNP HGE ont publié les critères qualité du compte rendu de coloscopie, celui-ci doit être établi avec le plus grand soin, il est intégré au dossier patient mais ne s'y substitue pas. Il doit être structuré, témoigner de la qualité de la prise en charge et être en accord avec les recommandations (49).

Un travail de thèse récent a étudié la qualité des comptes-rendus coloscopiques dans le cadre de la campagne de dépistage organisé, considérée comme satisfaisante dans presque trois quarts des cas et s'est améliorée au cours du temps entre 2015 et 2018, mais reste perfectible (notamment sur la qualité de la préparation, les temps de retraits, la classification des polypes…). Par ailleurs, lorsqu'ils étaient disponibles, les principaux indicateurs de qualité de la coloscopie (score de Boston, taux de coloscopie complète, temps de retrait moyen, TDA) dépassent les seuils minimums recommandés par les sociétés savantes (50).

Une iconographie est conseillée, constituant une preuve supplémentaire médico-légale celle-ci permet également une éventuelle discussion en RCP sur les modalités de prise en charge d'une lésion polypoïde.

La surveillance post polypectomie, la prise en charge des éventuelles complications ainsi que le suivi, selon les recommandations, après récupération histologique définitive, doivent faire l'objet d'une traçabilité.

On peut s'attendre à une amélioration continue de la qualité du compte-rendu de coloscopie avec l'adoption plus large des nouvelles recommandations par la communauté gastroentérologique française, en particulier grâce à l'élaboration de ce type de programmes de formations spécifiques, comme démontré dans une étude de la Mayo Clinic (51). Certains pays ont dès à présent introduit l'utilisation de logiciels dédiés à la rédaction de comptes-rendus d'endoscopie standardisés (Royaume-Uni avec la solution ENDOBASE, Pays-Bas avec le système Endo ALPHA, développés par OLYMPUS®), afin de permettre, le respect et le suivi des indicateurs de qualité.

Savoir s'autoévaluer

Le principe de l'autoévaluation est indispensable à titre individuel et en équipe, et le sera probablement pour l'accréditation future des centres d'endoscopie (52). Elle permet de mesurer les écarts par rapport aux recommandations et d'envisager les mesures correctives.

Cette autoévaluation va concerner essentiellement les critères majeurs de qualité et notamment le TDA. Le TDA est facile à calculer, même dans la pratique quotidienne. Il peut être calculé par les centres de gestion dans le cadre du dépistage organisé mais en cas d'effectifs insuffisants, la SFED recommande un calcul sur au minimum 60 coloscopies de dépistage par praticien, plus le nombre de coloscopies est important, plus faible est la marge d'erreur.

Il est également recommandé de participer à une ou plusieurs revues de morbi-mortalité annuelles.

En conclusion

En conséquence, pratiquer une coloscopie diagnostique de qualité c'est :

- Obtenir une bonne préparation au cours d'une consultation préalable, permettant l'éducation du patient ;
- Améliorer l'acceptabilité de la préparation et de la coloscopie ;
- Utiliser un coloscope de haute définition permettant une chromo endoscopie ;
- Atteindre le cæcum dans plus de 90 % des cas ;
- Optimiser la technique en limitant les boucles et en maîtrisant les compressions abdominales ;
- Réaliser un examen muqueux minutieux, avec de multiples passages, voire en rétro vision, éventuellement aidé par les multiples outils mécaniques ou numériques à notre disposition ;
- Caractériser les lésions retrouvées selon CONNECT et faire un rapport précis, et traiter les lésions, dans le même temps ou après l'avis d'un consultant ou d'une RCP appropriée, en utilisant la technique ablative la plus adaptée...
- Évaluer son taux de détection des adénomes.

Ainsi, le « monitoring » des indicateurs de qualité a pour but de mesurer les écarts par rapport aux recommandations et de mettre en place les mesures correctives adaptées indispensables à la sécurité des examens diagnostiques et de dépistage.

Bibliographie

1. Bernardini D, Bulois Ph, Barthet M, *et al*. « Une semaine de coloscopie en France » : résultats 2017 de l'enquête annuelle de la Société Française d'Endoscopie Digestive. Acta Endosc (2017) 47: 242-251.
2. Denis B, Gendre I et Perrin Ph. Le programme français de dépistage organisé du cancer colorectal par Hemoccult™: bilan et enseignements. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2017; 2: 142-51.
3. Bretthauer M, Kaminski MF, Loberg M, *et al.* Population-based colonoscopy screening for colorectal cancer: a randomised clinical trial. JAMA Intern Med 2016; 176: 894-902.
4. Defossez G, Le GuyaderPeyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse. SaintMaurice : Santé publique France, 2019. 20 p.
5. Lapuelle J, Bernardini D, Robaszkiewicz M, *et al*. Critères de qualité de la coloscopie. Recommandations du CNP-HGE et de la SFED. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26: 15-28.
6. Bernardini D, Lapuelle J, Chaussade S, *et al*. Critères de qualité du compte-rendu de la coloscopie – Recommandations du CNP-HGE et de la SFED. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2019; 26: 29-33.
7. Bulois P, Bazin JE, Lapuelle J, *et al*. Préparation colique et anesthésie générale position commune SFED/SFAR. Acta Endosc 2017; 47 :2-5.
8. Hassan C, James East J, Radaelli F, *et al*. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2019. Endoscopy 2019; 51: 775-94.
9. Besley J, Epstein O, Heresbach D. Systematic review oral bowel preparation for colonoscopy Aliment Pharmacol Their 2007; 25: 373-4.
10. Froehlich F, Nietlesbach V, Gonvers JJ, Barnard B, Vader JP. Impact of colonic cleasing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Powel multicenter study. Gastrointest Endosc 2005; 61: 378-84.
11. Hassan C, James East J, Radaelli F, *et al*. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2019. Endoscopy 2019; 51: 775-94.
12. Peng Li, *et al.* Patient education by smartphones for bowel preparation before colonoscopy. - J Gastroenterol Hepatol 2022 Jul; 37(7): 1349-1359.
13. Lai EJ, Calderwood AH, Doro SG. The Boston Bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy oriented research. Gastrointest Endosc 2009; 69: 620-5.
14. Siddique AA, Yang K, Spechler SJ. Duration of the interval between the completion of bowel preparation and the start of colonoscopy predicts bowel preparation quality. Gastrointestinal Endosc 2009; 69: 700-6.
15. Bulois P, Bazin JE, Lapuelle J, *et al*. Préparation colique et anesthésie générale position commune SFED/SFAR. Acta Endosc 2017; 47: 2-5.
16. Hassan C, James East J, Radaelli F, *et al*. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2019. Endoscopy 2019; 51: 775-94.
17. Marmo R, Rotondamo F, Riccio G. Effective bowel cleansing before colonoscopy: a randomized study of split dosage versus non split dosage regimens of high-volume versus low-volume polyethylene glycol solution. Gastrointestinal Endoscopy 2010; 72: 313-20.
18. Radaelli F, Paggi S, Hassan C, *et al*. Split- dose preparation for colonoscopy increases adenoma detection rate: a randomised controlled trial in an organised screening program. Gut 2017; 60: 270-7
19. Unger RZ, Amstatz SP, Seoda H, Huffman M, Rex DK. Willinguess to undergro split dose bowel preparation for colonoscopy and compliance with split dose instructions. Dig dis sci 2010; 55: 2030-4.
20. Huffman M, Unger RZ, Thatikonda C, Amstatz S, Rex DK. Split dose bowel preparation for colonoscopy and residual gastric fluid volume: an observational study. Gastrointest Endosc 2010 ; 72: 516-22.
21. Gimeno-García A, Baute J, Hernandez G, *et al*. Risk factors for inadequate bowel preparation: a validated predictive Endoscopy 2017; 49: 536–543.
22. Dick VK, Moons LMG, Hüyük M, *et al*. Predicting inadequate bowel preparation for colonoscopy in participants receiving split-dose bowel preparation: development and validation of a prediction score Gastrointest Endosc 2015; 81: 665-72.
23. Lapuelle J, Abdini E, Canard JM, Coulom P, Croguennec B., Letard J.C., *et al*. Évaluation prospective multicentrique de la qualité de la préparation colique en coloscopie chez 1 019 patients. Gastroenterol Clin Biol 2009; 33: A180.
24. Thomas-Gibson S, Rodgers P, Cooper S, Man R, Rutter MD, Suzuki N, *et al*. Judjement of the quality of bowel preparation at screening flexible sigmoidoscopy is associated with variability in adenoma dectection rats. Endocopy 2006; 38: 456-460.
25. Matthew Mazurek, *et al*. Association Between Endoscopist Specialty and Colonoscopy Quality: A Systematic Review and Meta-analysis. - Clin Gastroenterol Hepatol 2022 Sep; 20(9): 1931-1946.
26. James L Araujo, *et al*. Impact of Fellow Participation During Colonoscopy on Adenoma Detection Rates. - Dig Dis Sci 2022 Jan; 67(1): 85-92.
27. Rémi Palmier, *et al*. Colonoscopy quality improvement intervention in an endoscopy unit. - Sci Rep 2022 Jan 17; 12(1): 817.
28. Liang M, Zhang X, Xu C, Cao J and Zhang Z (2022). Anesthesia Assistance in Colonoscopy: Impact on Quality Indicators. Front. Med 9:872231.

29. Buerger, *et al.* Ileal intubation is not associated with higher detection rate of right-sided conventional adenomas and serrated polyps compared to cecal intubation after adjustment for overall adenoma detection rate - BMC Gastroenterology (2019) 19:190

30. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. N Engl J Med 2006; 355: 2533–4.

31. Sola-Vera J, Uceda F, Brotons A, Sáez J, Girona E, Pérez E, *et al*. Does the use of a variable stiffness colonoscope offer advantages during colonoscopy under deep sedation? Results of a randomized trial. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011 Jul; 23(7):593-7. doi: 10.1097/MEG.0b013e32834793d3. PMID: 21593674.

32. GE Technology Assessment Committee, Maple JT, Banerjee S, Barth BA, *et al*. Methods of luminal distention for colonoscopy. Gastrointest Endosc 2013; 77: 519-25.

33. Kim HG. Painless Colonoscopy: Available Techniques and Instruments. Clin Endosc 2016; 49: 444-8.

34. Falchuk ZM, Griffin PH. A technique to facilitate colonoscopy in areas of severe diverticular disease. N Engl J Med 1984 ; 310 : 598.

35. Claudee G, Koch S. La coloscopie en immersion : le gaz ou l'eau a tous les étages. Hépato Gastro 2018; 25: 607-612. doi: 10.1684/hpg.2018.1629.

36. Kim HY. Cecal intubation time in screening colonoscopy. Medicine 2021; 100:19.

37. Zhiyu Dong, *et al.* Negative Effects of Endoscopists' Fatigue on Colonoscopy Quality on 34,022 Screening Colonoscopies - J Gastrointestin Liver Dis, September 2021 Vol. 30 No. 3: 358-365.

38. Robertson DJ, Lee JK, Boland CR, *et al*. Recommendations on fecal immunochemical testing to screen for colorectal neoplasia: a consensus statement by the US Multi-SocietyTask Force on colorectal Gastrointestinal Endosc 2017; 85: 2-21.

39. East JE, Vieth M et Rex DK. Serrated lesions in colorectal cancer screening: detection, resection, pathology and surveillance. 2015; 64: 991-1000.

40. Pohl J, Schneider A, Vogell H, *et al*. Pancolonic chromoendoscopy with indigo carmine versus standard colonoscopy for detection of neoplastic lesions: a randomised two-centre trial. Gut 2011; 60: 485-90.

41. Karsenti D, Tharsis G, Perrot B, Cattan P, Tordjman G, Venezia F, *et al.*· Adenoma detection by Endocuff-assisted versus standard colonoscopy in routine practice: a cluster-randomised crossover trial - Gut 2020 Dec; 69(12): 2159-2164.

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

43. Joseph J, LePage EM, Phillips Cheney C, Pawa R. Artificial intelligence in colonoscopy - World J Gastroenterol 2021 August 7; 27(29): 4802-4817.

44. Michael B. Wallace, *et al.* Impact of Artificial Intelligence on Miss Rate of Colorectal Neoplasia - Gastroenterology 2022; 163: 295–304.

45. Brule C, Pioche M, Albouys J, Rivory J, Geyl S, Legros R, *et al*. The COlorectal NEoplasia Endoscopic Classification to Choose the Treatment classification for identification of large laterally spreading lesions lacking submucosal carcinomas: A prospective study of 663 lesions. United European Gastroenterol J. 2022 Feb;10(1):80-92. doi: 10.1002/ueg2.12194. Epub 2022 Jan 28. PMID: 35089651; PMCID: PMC8830277.

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

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

48. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G, *et al*. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy 2017;49(3):270-97.

49. Bernardini D, Lapuelle J, Chaussade S, Robaszkiewicz M. Critères de qualité du compte rendu de coloscopie – CNPHGE / SFED Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26: 29-33.

50. David Deutsch. Qualité du compte-rendu de coloscopie dans le cadre du programme de dépistage organisé du cancer colorectal de Paris entre 2015 et 2018. Médecine humaine et pathologie. 2019. ffdumas-03143916f.

51. Coe SG, Panjala C, Heckman MG, Patel M, Qumseya BJ, Wang YR, *et al.* Quality in colonoscopy reporting: an assessment of compliance and performance improvement. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver 2012 Aug; 44(8): 660–4.

52. Rumi Shin, *et al.* Guidelines for accreditation of endoscopy units: quality measures from the Korean Society of Coloproctology - Ann Surg Treat Res 2021;100(3): 154-165.

Abréviations

TDA : Taux de détection des adénomes

IA : Intelligence-artificielle

CCRi : cancer colorectal d'intervalle

BMI : body mass index

FIT : test immunologique fécal

TDAA : taux de détection des adénomes avancés

5

Les cinq points forts

- Il est indispensable de connaitre et respecter les critères de qualité de la SFED à chaque étape de la coloscopie.
- Il faut sensibiliser le patient à la nécessité d'une bonne préparation colique afin d'en améliorer l'acceptabilité et d'optimiser le résultat.
- La maitrise des techniques de la coloscopie permet d'obtenir une complétude dans plus de 90 % des cas et d'en limiter les risques.
- L'autoévaluation est indispensable et repose sur la surveillance d'indicateurs de qualité dont le taux de détection des adénomes.
- Les outils technologiques améliorent les performances de la coloscopie mais ne se substituent pas au respect des critères de qualité.

Radioprotection en endoscopie interventionnelle : tout ce que vous devez savoir !

Jean-Baptiste CHEVAUX

Service Hépato-gastro-entérologie, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Nancy
1 Allée du Morvan, F-54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France
jb.chevaux@chru-nancy.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les aspects réglementaires
- Connaître les principes de justification de l'utilisation des rayonnements ionisants
- Connaître les moyens de protection du patient
- Connaître les moyens de protection de l'opérateur et de son équipe
- Savoir évaluer sa pratique

LIENS D'INTÉRÊT

Boston Scientific ; Norgine

MOTS-CLÉS

Justification ; Optimisation ; Niveaux de référence diagnostiques

ABRÉVIATIONS

Les abréviations sont explicitées au long du rédactionnel

Introduction

Les rayonnements ionisants sont utilisés couramment en endoscopie interventionnelle (1). Ces rayonnements ne sont pas dénués d'effets secondaires à court, moyen et long terme aussi bien pour l'endoscopiste que pour le patient.

Instances régulatrices

Les bases de la radioprotection

Au niveau international, la radioprotection est gérée par une dizaine d'organismes indépendants les uns des autres (ICRU : International Committee for Radiological Units, UNSCEAR : United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, ICRP : International Commission on Radiological Protection, EURATOM : EURopean ATOMic energy community treaty). En France, les trois organismes ayant pour mission de contrôler l'application de cette réglementation sont :

- L'ASN (Autorité de Sureté Nucléaire) : une autorité administrative française qui assure, entre autres, les missions de contrôle de la radioprotection en France pour protéger les travailleurs, les patients, le public et l'environnement des risques liés à l'utilisation du nucléaire.
- L'IRSN (Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire) : c'est l'expert public en matière de recherche et d'expertise scientifique sur les risques nucléaires et radiologiques. Il réalise notamment des analyses, des mesures pour des organismes publics ou privés, français ou étrangers.
- L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) : Elle est chargée d'évaluer les bénéfices et les risques liés à l'utilisation des dispositifs médicaux tout au long de leur cycle de vie. Elle a le pouvoir d'interdire l'utilisation d'un dispositif en cas de non-conformité faisant suite à une maintenance ou à un contrôle qualité.

Les acteurs de la radioprotection au cœur de nos institutions

Les deux principaux acteurs intervenant dans le cadre de la radioprotection au sein des établissements sont :

- Le conseiller en radioprotection (CRP) coté radioprotection travailleur.
- Le physicien médical, coté radioprotection patient.

Bases Physiques

La production des rayons X

Les arceaux de bloc opératoires sont constitués d'un générateur, d'un tube, d'un récepteur. Au niveau du dispositif lorsque l'opérateur le déclenche, un faisceau de rayons X est émis depuis le tube en direction du récepteur. Ce dernier traverse le patient installé sur la table. Trois phénomènes physiques interviennent :

- Une majorité du faisceau est absorbé par le patient [Dose reçue par le patient, en Gray (Gy)].
- Une autre partie est diffusée essentiellement en direction du tube. On parle de rayonnement rétrodiffusé [Dose reçue par le travailleur en Sievert (Sv)].
- Seule une petite partie du faisceau est transmise et atteindra le récepteur, ce qui participe à la formation de l'image.

La quantification de l'irradiation

Le gray représente une quantité d'énergie absorbée par la matière. Cette unité sera utilisée dans l'évaluation des effets déterministes. Ces effets apparaissent obligatoirement à partir d'une certaine dose seuil (exemple : radiodermite, cataracte, alopécie...). Ces effets peuvent apparaître de quelques jours à quelques années après l'exposition. Plus la dose est élevée, plus les effets sont importants.

Le sievert quant à lui permet de rendre compte de l'impact des rayonnements sur la matière et ainsi d'estimer les effets stochastiques. Ces effets sont aléatoires et d'après le modèle le plus courant leur probabilité d'apparition augmente avec la dose. Ces effets surviennent des années après l'exposition aux rayonnements ionisants (exemple : cancers, leucémies, malformation au niveau de la descendance...).

Les indicateurs dosimétriques

La quantification de la dose n'est pas facilement accessible à l'utilisateur d'arceau de bloc. Pour cette raison, des indicateurs, facilement mesurables ou calculables ont été mis en place. En France, on se base sur le produit dose surface (PDS) qui est mesuré par des chambres d'ionisations qui se situent au niveau du tube du dispositif médical. Il est exprimé en cGy.cm^2 le plus souvent. Le PDS est constant tout au long de son parcours depuis le tube jusqu'au patient. La dose est inversement proportionnelle au carré de la distance alors que la surface augmente avec le carré de la distance car le faisceau de rayon ionisant est divergent. Seul le PDS doit figurer dans le compte rendu (Arrêté du 22 septembre 2006 JORF). Il est recommandé d'ajouter également toutes informations utiles à l'estimation des risques déterministes et stochastiques pour le patient.

La radioprotection patient

Principes fondamentaux

Les deux fondamentaux de la radioprotection du patient sont : la justification et l'optimisation des actes de radiologie. Concernant l'optimisation, la première étape est le choix de l'équipement. Il doit être adapté à la pratique clinique. Dans la phase d'optimisation, un travail collaboratif entre l'ingénieur d'application du fournisseur, l'endoscopiste et le physicien médical doit être entrepris. Il va permettre d'adapter les protocoles en fonction du besoin clinique (scopie pulsée, collimation...).

Une méthode permettant l'optimisation est la comparaison de ces données par rapport aux niveaux de référence diagnostiques (NRD) officiels (décision de l'Autorité de sûreté nucléaire n° 2019-DC-0667 du 18 avril 2019), par rapport à la littérature (rapport SFPM n° 40, CPRE NDR 11 Gy.cm^2, Temps de scopie 6,4 min), par rapport à ses propres pratiques en établissant ses propres niveaux de référence [Niveaux de Référence Locaux (NRL)] (2).

Formation à la radioprotection patient

Les décisions n° 2017-DC-0585 du 14 mars 2017 et n° 2019-DC-0669 du 11 juin 2019 de l'Autorité de sûreté nucléaire définissent le cadre de la formation radioprotection patient (3). Cette formation doit être actuellement renouvelée tous les 7 ans.

Information dosimétrique

En amont de l'endoscopie nécessitant l'utilisation d'une radioscopie, le patient doit recevoir une information liée à cette éventuelle exposition (Décision ASN n° 2019-DC-0660). Cette information doit être renseignée dans les fiches explicatives remises au préalable au patient ou dans le consentement. Par exemple, une phrase type peut être incorporée à la documentation fournie au patient : « lors de votre prise en charge sur le plateau technique d'endoscopie, il est probable que l'endoscopiste ait recours à une technique d'imagerie radiologique. Le rapport bénéfice-risque est très largement favorable à l'utilisation de cette technique malgré les effets liés à cette exposition X ».

Dans le cadre d'une démarche qualité, il convient de déclarer les évènements significatifs de radioprotection (ESR) sur le site de ASN (https://teleservices.asn.fr).

La Radioprotection des professionnels

Classement des travailleurs en fonction de l'exposition

Des limites de dose réglementaires ont été définies pour soustraire les travailleurs exposés aux effets déterministes et réduire autant que possible la survenue d'effets aléatoires. Les médecins endoscopistes réalisant des actes avec rayonnement ionisants appartiennent habituellement à la classe B des travailleurs exposés avec une dose annuelle maximale de 6 mSv/an (**Tableau 1**).

La prévention et la protection du risque lié à l'exposition aux rayonnements ionisants

Pour préserver les professionnels des effets liés à ces expositions, il est nécessaire de veiller à ce qu'ils restent sous les limites réglementaires fixées dans le **tableau 1**, et essayer de réduire leurs doses le plus bas possible (4). Sur les lieux de travail, une surveillance dosimétrique de l'exposition individuelle des professionnels est obligatoire. Il est important de rappeler que la surveillance dosimétrique n'a d'intérêt que si elle est portée correctement et régulièrement. Une surveil-

Tableau 1 : Classement des travailleurs en fonction de l'exposition

CLASSEMENT / ZONE D'EXPOSITION	TRAVAILLEUR Dose maximale annuelle mSv/An			PUBLIC MINEUR de moins de 16 ans ENFANT DE LA TRAVAILLEUSE ENCEINTE à compter de la déclaration de grossesse (mSv/an)
	CLASSE Cat A	CLASSE Cat B	NON EXPOSE	
Dose efficace (Corps entier)	20	6	1	1
Dose équivalente (extrémités, peau, avant-bras, jambes)	500	150	50	50
Dose équivalente (Cristallin)	20	15	15	15

lance à la médecine du travail renforcée doit être mise en place (Art. R.4451-82 du Code du travail) dont la périodicité est définie selon la catégorie de (travailleur : A = Annuelle ou B = tous les deux ans).

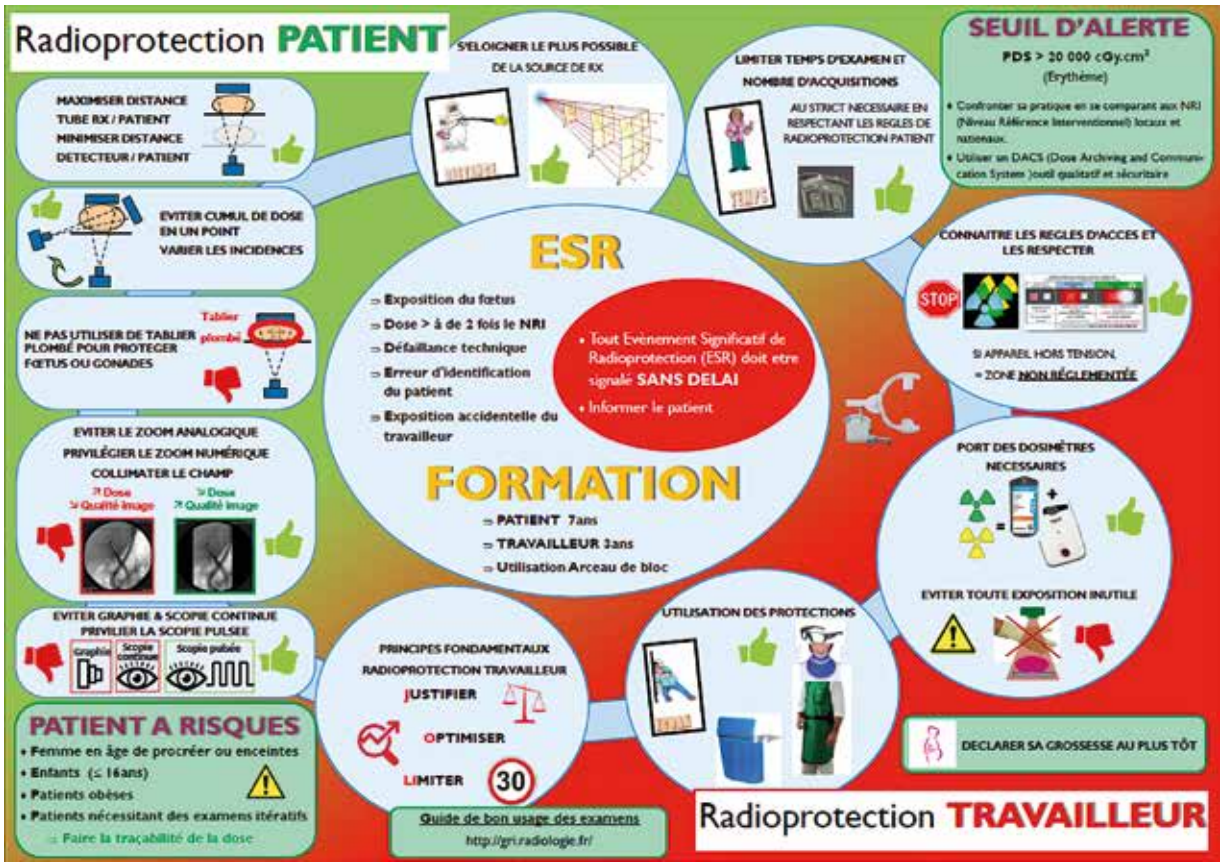
La mise en place d'équipements de protection individuelle doit être systématique (EPI). Le port d'une veste et d'une jupe ou d'une chasuble ainsi que d'un cache-thyroïde est systématique. Pour les actes de d'endoscopie digestive, on peut proposer des EPI de 0,35 mm équivalent de plomb en face avant. En complément de l'utilisation des protections individuelles, il est conseillé d'utiliser autant que possible des équipements de protection collective (EPC).

L'information et la formation des travailleurs (Art. R.4451-58 du Code du travail) sont obligatoires. Pour le personnel exposé classé A ou B, cette formation est à renouveler tous les 3 ans.

Comment réduire les rayonnements ionisants au quotidien ?

La radioprotection du patient va conditionner une partie de la radioprotection des professionnels et les grands principes suivants doivent être respectés (**figure 1**) :

Figure 1 : Principe de réduction de la dose Patient - Travailleur



Le temps

Il convient de privilégier les expositions courtes de type scopie pulsée, d'éviter les images inutiles comme la graphie ou la scopie continue.

La distance

Il est important de prendre ses distances par rapport à la source et au patient lors des émissions de rayonnement. En effet la dose de rayonnement est inversement proportionnelle au carré de la distance de la source. Parallèlement il convient de minimiser la distance entre le détecteur et le patient.

Les écrans

Le port des protections individuelles doit être systématique et la mise en place des protections collectives est recommandée autant que possible.

L'optimisation

Collimater le champ permet de diminuer la dose de rayonnements ionisants et d'augmenter la qualité de l'image. Il faut privilégier le zoom numérique et éviter le zoom analogique.

Conclusion

L'optimisation quotidienne des pratiques ainsi qu'un suivi régulier des niveaux de référence sont la base de la radioprotection.

Références

1. Dumonceau JM, Garcia-Fernandez FJ, Verdun FR, *et al*. Radiation protection in digestive endoscopy: European Society of Digestive Endoscopy (ESGE) guideline. Endoscopy 2012; 44 : 408–421.
2. https://www.sfpm.fr/actualites/publication-rapport-sfpm-ndeg40-niveaux-reference-pratiques-interventionnelles.
3. https://www.asn.fr/espace-professionnels/activites-medicales/guides-professionnels-de-formation-continue-a-la-radioprotection/guide-pratique-destine-aux-medecins-et-specialistes-realisant-des-pratiques-interventionnelles-radioguidees.
4. Décret N°2018-437 du 4 juin 2018 relatif à la protection des travailleurs contre les risques dus aux rayonnements ionisants (tous travailleurs confondus).

Remerciements

Dr Christine Lefort, Hôpital Privé Jean Mermoz, Service d'hépato-gastroentérologie, 55 av. Jean Mermoz, 69008 Lyon.

5

Les cinq points forts

- En France, les trois organismes en charge de la régulation de la radioprotection sont l'ASN (réglementation), l'IRSN (scientifique) et l'ANSM (sécurité).
- Les effets déterministes apparaissent obligatoirement à partir d'une dose seuil et les effets stochastiques sont aléatoires mais leur probabilité d'apparition augmente avec la dose.
- Le produit de dose surface (PDS) est le seul indicateur dosimétrique qui doit figurer dans le compte rendu.
- La réduction des rayonnements ionisants comprend l'optimisation des doses (diminution du temps, augmentation de la distance par rapport à la source, collimation, scopie pulsée) et la mise en place de protections individuelles et collectives.
- La formation à la radioprotection « patient » est valable 7 ans et « travailleur » 3 ans.

Conception / mise en page : www.patriceteutsch.com

Impression : Imprimerie Moderne - Pont-à-Mousson (54)
Mars 2023

ASSOCIATION NATIONALE FRANÇAISE
DE FORMATION CONTINUE
EN HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE
Numéro de formateur : 11752860075